



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO
PROFISSIONAL**
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
ADMINISTRATIVO - FUNDAP



DENISE MAYUMI TANAKA

**Papel da microcirculação coronária na patogênese da cardiomiopatia
chagásica**

RIBEIRÃO PRETO
2014



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO
PROFISSIONAL**
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO
ADMINISTRATIVO - FUNDAP



DENISE MAYUMI TANAKA

**Papel da microcirculação coronária na patogênese da cardiomiopatia
chagásica**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia – Laboratório de Fisiologia do exercício.

Nome do Aprimoramento: Reabilitação Cardiovascular: Bases fisiológicas, fisiopatológicas e o ensino de práticas terapêuticas

Orientador: Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

Supervisor Titular: Prof. Dr. Lourenço Gallo Junior

RIBEIRÃO PRETO

2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Tanaka, Denise Mayumi

Papel da microcirculação coronária na patogênese da cardiomiopatia chagásica. Ribeirão Preto, 2014.

20p.

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Clínica Médica – Divisão de Cardiologia – Laboratório de Fisiologia do exercício.

Orientador: Lourenço Gallo Junior

1. Cardiomiopatia chagásica
2. Microcirculação coronária
3. Perfusão miocárdica
4. Disfunção ventricular

TOMBO: _____
SYSNO: _____

RESUMO

TANAKA, DM. Papel da microcirculação coronária na patogênese da cardiomiopatia chagásica. Trabalho de conclusão de curso – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2014.

A doença de Chagas é um sério problema de saúde pública na América Latina e atualmente uma doença emergente em países não endêmicos como Estados Unidos e países da Europa e Ásia, representando uma das principais causas de insuficiência cardíaca e morte súbita. São propostos 4 mecanismos fisiopatogênicos para explicar o desenvolvimento da doença de chagas: agressão miocárdica dependente do parasita no tecido cardíaco, lesão miocárdica mediada pelo sistema imune, disfunção do sistema nervoso autônomo e distúrbios da microcirculação coronariana. O objetivo desse trabalho é revisar as evidências anatômicas e funcionais e possíveis consequências da disfunção na microcirculação coronariana durante a evolução da doença. Foi realizada uma busca científica nas bases de dados online: MEDLINE, SciELO, LILACS e PubMed, utilizando-se as seguintes palavras chaves: *Chagas disease*, *microvascular dysfunction* e *Chagas cardiomyopathy*. Dadas as evidências apresentadas na literatura, é possível especular que a isquemia microvascular crônica esteja associada à evolução da doença, porém, ainda é necessário demonstrar os benefícios dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos que atuem na microcirculação, impactando positivamente na fisiopatologia da doença e evolução clínica desses pacientes.

Palavras-chave: Cardiomiopatia chagásica, microcirculação coronária, perfusão miocárdica, disfunção ventricular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS.....	5
3. MÉTODOS	6
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	7
4.1 Disfunção coronária microvascular	8
5. CONCLUSÃO	13
REFERÊNCIAS.....	14

1. INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), primeiramente descrita em 1909 por Carlos Chagas, é causada por um parasita denominado *Trypanossoma Cruzi* (*T. cruzi*). O modo de transmissão mais comum aos humanos é através da inoculação de fezes contaminadas pelo parasita, que é transmitida à corrente sanguínea pela picada de insetos triatomíneos. Outros modos de transmissão são descritos na literatura, tais como: transfusão sanguínea, transplante de órgãos, congenitamente ou por via oral (MONCAYO; SILVEIRA, 2006).

É considerada como um sério problema de saúde pública na América Latina e atualmente uma doença emergente em países não endêmicos como Estados Unidos e países da Europa e Ásia (NUNES, et al., 2013). Representa uma das maiores causas de Insuficiência cardíaca e morte súbita (WHO, 2010).

A Organização Mundial de Saúde estima que 8 a 10 milhões de pessoas estão infectadas no mundo, a maioria na América Latina, onde a doença é endêmica. Mais de 25 milhões de pessoas estão em risco para a doença. Calcula-se que em 2008 mais de 10.000 pessoas foram a óbito devido a DC e 752.000 dias/ano de trabalho foram perdidos devido à morte prematura. No Brasil, existem aproximadamente 1.900.000 infectados e o gasto com afastamento de trabalhadores afetados pela doença representou uma perda de pelo menos 5.600 mil dólares/ano (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2006)

A DC classicamente apresenta duas fases: aguda e crônica, que pode ser categorizada em forma indeterminada, cardíaca ou digestiva com diferentes apresentações clínicas. A fase aguda tem duração de 8 a 12 semanas, podendo ser assintomática ou manifestar-se de maneira grave. Ocorre em menos de 1% dos casos e pode ser fatal em 3 a 5% dos casos. Nessa fase, o coração é globular e flácido e focos de necrose miocitolítica e degeneração são encontradas microscopicamente com intenso infiltrado inflamatório e parasitismo de miofibrilas (ROSSI et al., 2010). A miocardite é intensa e difusa com necrose de miócitos, edema intersticial, dilatação vascular e infiltração poli e mononucleares. As manifestações clínicas incluem sintomas de miocardite aguda como febre, efusão pericárdica, presença de chagomas e/ou meningoencefalite (PRATA, 2001).

Uma vez que a fase aguda cede, os pacientes entram na fase indeterminada da doença, que é caracterizada pela presença da infecção, confirmada por testes sorológicos e parasitológicos, eletrocardiograma de 12 derivações sem alterações, exames radiológicos de tórax, esôfago e cólon normais, além da ausência de sinais e sintomas clínicos de doença. Pacientes com a forma indeterminada tem excelente prognóstico e sua expectativa de vida é similar à indivíduos sem a doença (RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Em geral, um terço desses pacientes irá desenvolver a forma crônica sintomática duas a três décadas após a infecção inicial (PRATA, 2001). As manifestações clínicas dessa fase são relacionadas ao órgão envolvido, particularmente, o coração, esôfago e cólon. A forma cardíaca é a mais importante devido a sua frequência e severidade. O dano miocárdico geralmente é progressivo e as manifestações mais precoces da doença são usualmente distúrbios de condução, mais frequentemente o bloqueio de ramo direito ou bloqueio fascicular anterossuperior esquerdo (RIBEIRO et al., 2013), anormalidades de mobilidade do ventrículo esquerdo (PAZIN-FILHO et al., 2006) e disfunção diastólica (BARROS et al., 2001), podendo ocorrer durante todo período morte súbita devido a arritmias complexas. No estágio final, as manifestações clínicas mais comuns incluem insuficiência cardíaca, fenômenos tromboembólicos, arritmias severas, angina e morte súbita (ROSSI et al., 2010; NUNES et al., 2013).

A patogênese do desenvolvimento tão tardio (2 a 3 décadas) da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) ainda não é completamente entendida. São propostos 4 mecanismos fisiopatogênicos para explicá-la: agressão miocárdica dependente do parasita no tecido cardíaco (BENVENUTI et al., 2008), lesão miocárdica mediada pelo sistema imune (BORGES et al., 2012), disfunção do sistema nervoso autônomo (JUNQUEIRA-JR, 2012) e distúrbios da microcirculação coronariana (MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI-JR, 2013).

2. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é revisar as evidências anatômicas e funcionais e possíveis consequências da disfunção na microcirculação coronariana durante a evolução da doença de Chagas.

3. MÉTODOS

A busca científica foi realizada nos meses de agosto a outubro de 2013, por meio de pesquisas nas bases de dados online MEDLINE (Medical Literature, Analysis and Retrieval System Online), SciELO (Scientific Eletronic Library Online), LILACS (Literatura Latino Americacana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) e PubMed, utilizando-se as seguintes palavras chaves: *Chagas disease*, *microvascular disfunction* e *Chagas cardiomyopathy*.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 *Disfunção microvascular coronária*

A dor torácica é uma queixa relativamente comum (20 a 30%) em pacientes chagásicos podendo levar a importante redução da qualidade de vida. A angina desses pacientes é caracteristicamente atípica, geralmente não relacionada aos esforços e não é aliviada pela administração de nitratos (MARIN-NETO et al., 2007), porém pode assemelhar-se à doença isquêmica por apresentar alterações do segmento ST, assim como zona elétrica inativa, sugerindo isquemia miocárdica (FEIT; EL-SHERIF; KOROSTOFF, 1983; SIMÕES et al., 1993). Outra característica importante na doença de Chagas que se assemelha a doença arterial coronariana é o acometimento da mobilidade sistólica segmentar, especialmente o dissinergismo dos segmentos inferiores, pósterolaterais e apicais (ORTIZ et al., 1987).

Vários investigadores têm demonstrado alterações de perfusão miocárdica em pacientes chagásicos com artérias coronárias angiograficamente normais e esses estudos sugerem regulação anormal de fluxo a nível microvascular (MARIN-NETO et al., 1992; HISS et al., 2009).

Em uma recente pesquisa com pacientes portadores de CCC, Hiss et al. (2009), avaliaram a evolução dos defeitos de perfusão e de mobilidade segmentar em 36 pacientes chagásicos. Para isso, realizou uma avaliação basal e tardia, após seguimento médio de 5 anos, com cintilografia de repouso e estresse (SPECT) e ecocardiograma. Observou-se que a progressão da disfunção sistólica associou-se à presença de defeitos perfusionais reversíveis e ao aumento dos defeitos de perfusão ao repouso. O aparecimento de novos defeitos de mobilidade predominaram na região apical e nas paredes inferior e ínfero-lateral do ventrículo esquerdo, coincidindo com o envolvimento predominante dessas mesmas paredes com defeitos de perfusão reversíveis. É possível especular que repetidos eventos isquêmicos na doença de Chagas possam levar a disfunção contrátil transitória devido a fenômenos miocárdicos hibernante e/ou atordoado associados à atividade inflamatória e não necessariamente à presença de fibrose.

Rabelo et al. (2013), demonstraram recentemente que pacientes chagásicos com a forma indeterminada da doença apresentam alterações na reserva de fluxo coronário, uma medida que reflete o fluxo da microcirculação coronária.

Estudos com dipiridamol (KUSCHINIR et al., 1983) e dinitrato de isossorbida (MARIN-NETO et al., 1988) demonstraram melhora na função do ventrículo esquerdo em pacientes com CCC, com redução do grau de dissinergia no ventrículo esquerdo e das anormalidades do ventrículo direito, porém não foi demonstrada nenhuma relação clara entre a melhora da mobilidade do VE e o alívio da isquemia miocárdica.

É razoável supor que a hipoperfusão crônica poderia contribuir para o mecanismo patológico e consequente desenvolvimento das características regionais de disfunção do ventrículo esquerdo visto na doença de Chagas. Além disso, fatores isquêmicos podem estar relacionados à origem de lesões peculiares na cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), como a formação de aneurismas ventriculares (OLIVEIRA, J.S.M. et al., 1981; OLIVEIRA, J.A.M, 1998).

A correlação entre defeitos de perfusão em repouso e fibrose miocárdica tem sido descrita em pacientes com cardiomiopatia dilatada através de estudos com biópsias ou investigações de autópsia (LI et al., 1996). Na CCC, a presença de necrose miocitolítica focal com fibrose intersticial e infiltrados inflamatórios sugerem que o desenvolvimento de lesões miocárdicas é, pelo menos em parte, consequência de um adicional e progressivo processo de necrose celular iniciada e perpetuada por alterações na microcirculação, associada à inflamação (ROSSI et al., 2010, 1990; MARIN-NETO; SIMÕES; RASSI-JR, 2013), que podem levar a repercussões na perfusão miocárdica regional.

Diversos mecanismos são propostos para justificar alterações na microcirculação, dentre eles a agregação plaquetária intravascular e a presença de trombos oclusivos. Estudos em camundongos demonstram a presença de agregados de plaquetas em pequenos vasos epicárdicos e intramiocárdicos parcialmente ou totalmente oclusivos e, além disso, foram encontrados focos de necrose miocitolítica e degeneração, associada à inflamação e concomitante fibrose (ROSSI; GONÇALVES; RIBEIRO-DOS-SANTOS, 1984). Tais alterações podem ser minimizadas pela administração crônica de verapamil, uma droga que possui efeito

vasodilatador e de antiagregação plaquetária (MORRIS et al., 1989, DE SOUZA et al., 2004). CHANDRA et al. (2002), demonstraram que a administração a longo prazo desta droga em camundongos infectados por *T cruzi* levou a redução do grau de dilatação e espessamento de parede ventricular comparado com animais não tratados, além de preservar a função sistólica do ventrículo esquerdo.

Outro mecanismo proposto é a disfunção endotelial em consequência direta ou indireta à infecção pelo *T cruzi* que está relacionada à estimulação da proliferação de células musculares lisas dos vasos, podendo induzir o dano do endotélio vascular (HASSAN et al., 2006).

Em estágios precoces da fase aguda da infecção experimental em ratos podem ser detectadas a presença de parasitas em células endoteliais da microcirculação coronariana. Edema dessas células e alguns pontos de descontinuidade citoplasmática já surgem em forma de buracos expondo o colágeno subendotelial e geralmente associado à agregação plaquetária. Dessa forma, o endotélio coronário poderia ser um alvo inicial do parasita e as alterações decorrentes dessa agressão direta, afetaria também a geração de substâncias vasoativas (ROSSI, 1997).

Além disso, tripomastigotas de *T cruzi* podem produzir neuraminidase que pode estar envolvida na remoção de ácido siálico em superfície de células endoteliais do miocárdio de mamíferos. Agregação de plaquetas e formação de trombos dentro da microcirculação coronariana pode ter origem a partir da perda desta molécula protetora da superfície endotelial (LIBBY; ALROY; PEREIRA, 1986).

Estudos demonstram aumento nos níveis de tromboxano A₂, um potente agente pró-inflamatório que ativa e facilita a produção de citocinas, aumenta a permeabilidade vascular e a expressão de moléculas de adesão, além de atuar como um importante vasoconstritor (ASHTON et al., 2007, PRADO et al., 2011). Nesse contexto, a participação de quimiocinas, citocinas, espécies reativas de oxigênio e o estresse oxidativo tem sido amplamente investigado durante o desenvolvimento da doença de Chagas. Estudos prévios relatam aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas (MACHADO et al., 2008), moléculas de adesão vascular e endotelina 1, que promovem inflamação e lesão vascular (MUKHERJEE et al., 2003; PETKOVA et al. 2000, 2001; HUANG, 1999).

Na infecção crônica, o perfil de citocinas é alterado para respostas exacerbadas do tipo TH1 com aumento na produção de TNF- α e IFN- γ (RIBEIRÃO et al., 2000; FERREIRA et al. 2003). Níveis elevados de TNF- α estão diretamente associados à gravidade da doença assim como o polimorfismo genético do gene TNF está associado à redução de sobrevida na CCC (DRIGO et al., 2006).

Citocinas como IL-1 β e TNF α , expressas durante a infecção por *T. cruzi*, resultam na expressão de óxido nítrico sintase (NOS2), que medeia a síntese de óxido nítrico (TSUJINO et al., 1994; UNGUREANU-LONGROIS et al., 1995). Além disso, essas citocinas podem atuar diretamente no miocárdio independentemente de suas ações no NOS2 (HUANG et al., 1999).

Tanowitz et al. (2005), realizaram um estudo com animais chagásicos com a deleção do gene para endotelina 1 de origem de cardiomiócitos ou de células endoteliais. Foi demonstrado que animais com deleção do gene de endotelina 1 em cardiomiócitos apresentaram menor intensidade de inflamação e fibrose reparativa com conseqüente melhor função cardíaca revelada por exames de imagem *in vivo*. Dessa forma, a endotelina 1 de origem dos cardiomiócitos poderia participar da patogênese da CCC. Além disso, endotelina 1 prejudica o metabolismo da adenosina monofosfato cíclica (AMPc), que tem função protetora contra lesão direta e indireta das células endoteliais através da adesão e agregação plaquetária na parede do vaso (MORRIS et al., 1992).

É proposto que logo após o início da infecção aguda, o alto grau de parasitismo provoque forte resposta imune celular e humoral contra o *T. cruzi*, que leva ao controle biológico, mas não a eliminação completa do parasita. Lança-se a hipótese de que, nessa fase, a ativação exacerbada do sistema imune cause danos teciduais, que na fase crônica, levam à importante degeneração miocárdica. Porém, a contribuição do sistema imunológico induzida pela presença do parasita ainda necessita ser completamente determinada (SOARES; CARVALHO; SANTOS, 2001; GUTIERREZ et al., 2009; MARIN-NETO et al., 2007).

Estudos prévios em pacientes com CCC já demonstravam também uma resposta autoimune humoral com a presença de altos níveis de anticorpos autorreativos no soro contra antígenos de vasos, do interstício e do próprio endocárdio (COSSIO et al., 1974).

Ribeiro-dos-Santos et al. (1979), demonstraram uma alta frequência anticorpos presente no soro que apresentavam reação cruzada a neurônios do sistema nervoso simpático e parassimpático em pacientes chagásicos.

Muitos investigadores acreditam que anormalidades no sistema nervoso autônomo além de possuir papel fisiopatológico na gênese das arritmias ventriculares e morte súbita, também está relacionada a distúrbios no controle da microcirculação (NUNES et al., 2013). As alterações no sistema nervoso autônomo podem aparecer antes mesmo das anormalidades de mobilidade do ventrículo esquerdo, como demonstrado em um estudo prévio, em que uma marcante associação topográfica entre distúrbios da perfusão, alterações da inervação simpática e anormalidades da mobilidade parietal sistólica foram encontradas (SIMÕES et al., 2000).

Um aspecto saliente dos estudos longitudinais endereçando a participação das anormalidades da microcirculação coronária no desenvolvimento do dano miocárdico crônico da doença é o tempo de observação extremamente longo necessário para observar-se a progressão da doença a partir da sua fase indeterminada. Esse virtual impedimento da condução de um estudo desta natureza em humanos salienta as vantagens de se investigar esta hipótese em modelos pré-clínicos adequados.

Levando em consideração esses fatos, Oliveira et al. (2013), recentemente desenvolveram um estudo em modelos de hamster experimentalmente infectados pelo *T. cruzi*, com a finalidade de investigar as alterações histológicas e de mobilidade segmentar relacionadas às alterações de perfusão detectadas através da cintilografia (SPECT). De forma bem semelhante à doença em humanos, foi encontrada uma significativa associação entre os defeitos de perfusão miocárdica e as anormalidades da mobilidade sistólica da parede do ventrículo esquerdo. Além disso, as áreas com defeitos de perfusão apresentaram maior extensão de infiltrados inflamatórios, contudo, sem exibir correlação com aumento da extensão de fibrose. Esses dados sugerem que as alterações de perfusão ao repouso encontrada nesse grupo de animais sejam topograficamente correlacionadas com miocárdio viável exibindo inflamação suficiente para causar alterações da perfusão e disfunção de mobilidade parietal. Tais achados reforçam amplamente a ideia de que intervenções

buscando reduzir o grau de inflamação e/ou hipoperfusão podem ser benéficas na evolução clínica dessa patologia.

5. CONCLUSÃO

Dadas as evidências apresentadas na literatura, é possível especular que a isquemia microvascular crônica esteja associada à evolução da doença, onde diversos mecanismos tem sido propostos, porém, ainda é necessário demonstrar os benefícios provenientes da administração de drogas e tratamentos não farmacológicos que atuem na microcirculação, impactando positivamente na fisiopatologia da doença. Diante disso, é possível considerar que terapias que busquem diminuir o grau de isquemia microvascular poderiam prevenir ou reduzir defeitos de perfusão *in vivo*, levando a atenuação do dano miocárdico e conseqüentemente melhorando a função ventricular, impactando positivamente na evolução clínica desses pacientes.

REFERÊNCIAS

- ASHTON, A.W. et al. Thromboxane A2 is a key regulator of pathogenesis during *Trypanosoma cruzi* infection. **The Journal of Experimental Medicine**, v.204, n.4, 929-940, 2007.
- BARROS, M. V. L. et al. Tissue doppler imaging enables the identification of diastolic dysfunction of pseudonormal pattern in Chagas' Disease. **Journal of the American Society of Echocardiography**, v.14, n.5, p.353-359, 2001. doi:10.1067/mje.2001.111155.
- BENVENUTI, L. A. et al. Chronic American trypanosomiasis: parasite persistence in endomyocardial biopsies is associated with high-grade myocarditis. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v.102, n.6, p. 481-487, 2008. doi: 10.1179/136485908X311740.
- BORGES, D. C. et al. Different parasite inocula determine the modulation of the immune response and outcome of experimental *Trypanosoma cruzi* infection. **Immunology**, v.138, p. 145-156, 2012. doi:10.1111/imm.12022.
- CHANDRA, M. et al. Cardioprotective effects of verapamil on myocardial structure and function in a murine model of chronic *Trypanosoma cruzi* infection (Brazil Strain): an echocardiographic study. **International Journal for Parasitology**, v.32, n.2, p. 207-215, 2002.
- COSSIO, P. M., et al. Chagasic cardiopathy. Demonstration of a serum gamma globulin factor which reacts with endocardium and vascular structures. **Circulation**, v.49, n.1, p. 13-21, 1974.
- DE SOUZA, A. P., et al. Effects of early and late verapamil administration on the development of cardiomyopathy in experimental chronic *Trypanosoma cruzi* (Brazil strain) infection. **Parasitology Research**, v.92, n.6, p.496-501, 2004.
- DRIGO, S. A., et al. TNF gene polymorphisms are associated with reduced survival in severe Chagas' disease cardiomyopathy patients. **Microbes and Infection**, v. 8, n.3, p. 598-603, 2006.
- FEIT, A., EL-SHERIF, N., KOROSTOFF, S. Chagas' disease masquerading as coronary artery disease. **Archives of Internal Medicine**, v.143, n.1, p.144-145, 1983.
- FERREIRA, R. C. et al. Increased plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in asymptomatic/"indeterminate" and Chagas disease cardiomyopathy patients. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.98, n. 3, p. 407-411, 2003.
- GUTIERREZ, F.R.S. et al. The role of parasite persistence in pathogenesis of Chagas heart disease. **Parasite Immunology**, v.31, p.673-685, 2009. doi: 10.1111/j.1365-3024.2009.01108.
- HASSAN, G.S. et al. *Trypanosoma cruzi* Infection Induces Proliferation of vascular Smooth Muscle Cells. **Infection and immunity**, v. 74, n.1, p. 152-159, 2006.

HISS, F. C. et al. Changes in Myocardial Perfusion Correlate With Deterioration of Left Ventricular Systolic Function in Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **JACC: Cardiovascular imaging**, v.2, n.2, p.164-172, 2009. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.09.012.

HUANG, H. et al, Expression of cardiac cytokines and inducible form of nitric oxide synthase (NOS2) in Trypanosoma cruzi-infected mice. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.31, n. 1, p. 75-88, 1999.

JUNQUEIRA-JR, L.F. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.45, n.2, p.243-252, 2012.

KUSCHNIR, E. et al. Miocardiopatía chagásica crónica: Efectos del dipiridamol sobre la Dinámica ventricular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.41, n.5, 1983.

Li, L. X., et al. Comparative study of 201 Tl-scintigraphic image and myocardial pathologic findings in patients with dilated cardiomyopathy. **Annals of Nuclear Medicine**, v.10, n. 3, p. 307-314, 1996.

LIBBY, P., J. ALROY, PEREIRA, M.E. A neuraminidase from Trypanosoma cruzi removes sialic acid from the surface of mammalian myocardial and endothelial cells. **Journal of Clinical Investigation**, v.77, n.1, p.127-135, 1986.

MACHADO, F.S. et al. Nitric Oxide Synthase-2 modulates chemokine roduction by Trypanosoma cruzi-infected cardiac myocytes. **Microbes and Infection**, v.10, n. 14, p. 1558-1566, 2008. doi:10.1016/j.micinf.2008.09.009.

MARIN-NETO, J. A., et al. Avaliação angiocardiográfica nuclear do efeito do dinitrato de Isosorbitol em pacientes chagásicos. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.51, n.5, p.367-371, 1988.

MARIN-NETO, J. A. et al. Myocardial perfusion abnormalities in chronic Chagas' disease as detected by thallium-201 scintigraphy. **American Journal of Cardiology**, v. 69, n.8, p.780-784, 1992.

MARIN-NETO, J. A. et al. Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, p. 1109-1123, 2007. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296.

MARIN-NETO, J.A.; SIMÕES, M. V.; RASSI-JR, A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0028-2013>.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, p. 17-30, 2009. Supplement 1.

MORRIS, S. A. et al. Verapamil ameliorates clinical, pathologic and biochemical manifestations of experimental chagasic cardiomyopathy in mice. **Journal of the American College of Cardiology**, v.14, n. 3, p. 782-789, 1989.

- MORRIS, S. A. et al. Trypanosoma cruzi: alteration of cAMP metabolism following infection of human endothelial cells. **Experimental Parasitology**, v.74, n. 1, p.69-76, 1992.
- MUKHERJEE, S. et al. Role of vasoactive mediators in the pathogenesis of chagas' disease. **Frontiers in Bioscience**, v.8, p. e410-419, 2003.
- NUNES, M. C. P. et al. Chagas disease: An overview of clinical and epidemiological aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, p. 767-776, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046.
- OLIVEIRA, J.A.M. heart aneurysm in chagas' disease. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v.40, n.5, 1998.
- OLIVEIRA, L. F. L. et al. Rest myocardial perfusion disturbance is related to inflammation but not to fibrosis in experimental chronic chagas cardiomyopathy. **European Heart Journal**, v.34, p.978, 2013. Supplement 1. European Society of Cardiology Congress, 2013. doi:10.1093/eurheartj/eh310.P5367.
- OLIVEIRA, J.S.M et al. Apical aneurysm of Chagas's heart disease. **British Heart Journal**, v. 46, p. 432-437, 1981.
- ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas**. Washington DC, 2006. OP5/HDM/CD/425-0G.
- ORTIZ, J., A. C. et al. Segmental contractility changes in the indeterminate form of Chagas' disease. Echocardiographic study. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.49, n. 4, p.217-220, 1987.
- PAZIN-FILHO, A. et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas' disease have adverse prognostic implications. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, n. 4., p. 483-487, 1996.
- PETKOVA, S.B. Myocardial Expression of Endothelin-1 in Murine Trypanosoma cruzi Infection. **Cardiovascular Pathology**, v.9, n.5, p. 257-265, 2000.
- PETKOVA, S. B. et al. The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. **International Journal Parasitology**, v. 31, n.5-6, p.499-511, 2001.
- PRADO, C.M. et al. The Vasculature in Chagas Disease. **Advances in Parasitology**, v. 76, p. 83-99, 2011. doi:10.1016/B978-0-12-385895-5.00004-9.
- PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **THE LANCET Infectious Diseases**, v.1, p. 92-100, 2001.
- RABELO, D. R. et al. Impaired Coronary Flow Reserve in Patients with Indeterminate Form of Chagas' Disease. **Echocardiography**, v. 0, p.1-6, 2013.
- RIBEIRAO, M., et al. Chagasic patients develop a type 1 immune response to Trypanosoma cruzi trans-sialidase. **Parasite Immunology**, v.22, n.1, p.49-53, 2000.
- RIBEIRO, A. L. P.; ROCHA, M. O. C. Forma indeterminada da doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 31, n. 3, p. 301-314, 1998.

RIBEIRO A. L. P., et al. Electrocardiographic Abnormalities in Trypanosoma cruzi Seropositive and Seronegative Former Blood Donors. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 2, p. e2078, 2013 7(2). doi:10.1371/journal.pntd.00020782013.

RIBEIRO DOS SANTOS, R., et al. Antibodies against neurons in chronic Chagas' disease. **Tropenmed Parasitol**, v. 30, n. 1, p. 19-23, 1979.

ROSSI, M. A.; GONÇALVES, S.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, R. Experimental Trypanosoma cruzi Cardiomyopathy in BA4LB/c Mice: The Potential Role of Intravascular Platelet Aggregation in Its Genesis. **American Journal of physiology**, v.114, n.2, p.209-216, 1984.

ROSSI, M. A. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. **American Heart Journal**, v.120, n.1, p.233-236, 1990. Editorial.

ROSSI, M. A. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental Trypanosoma cruzi infection in rats: scanning and transmission electron microscopic study. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v.57, n. 3, p.321-327, 1997.

ROSSI, M. A. et al. Coronary Microvascular Disease in Chronic Chagas Cardiomyopathy Including an Overview on History, Pathology, and Other Proposed Pathogenic Mechanisms. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.4, n. 8, p. e674, 2010. doi:10.1371/journal.pntd.0000674.

SIMOES, M. V. et al. Detection of myocardial ischemia in chronic Chagas disease patients with atypic precordial pain by exercise and Holter tests. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 60, n. 5, p.315-319,1993.

SIMÕES, M. V. et al. Relation of Regional Sympathetic Denervation and Myocardial Perfusion Disturbance to Wall Motion Impairment in Chagas' Cardiomyopathy. **The American Journal of Cardiology**, v.86, p.975-981, 2000.

SOARES, M. B. P.; CARVALHO, L. P.; SANTOS, R. R. The pathogenesis of Chagas' disease: when autoimmune and parasite-specific immune responses meet. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 73, n.4, p.547-559, 2001.

TANOWITZ, H. B. et al. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease. **Infection and Immunity**, v.73, n.4, p.2496-2503, 2005.

TSUJINO, M., et al. Induction of nitric oxide synthase gene by interleukin-1 beta in cultured rat cardiocytes. **Circulation**, v.90, n. 1, p. 375-383, 1994.

UNGUREANU-LONGROIS, D., et al. Myocardial contractile dysfunction in the systemic inflammatory response syndrome: role of a cytokine-inducible nitric oxide synthase in cardiac myocytes. **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v.27, n.1, p.155-167, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **First WHO Report on Neglected Tropical Diseases: Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases**. Geneva: World Health Organization, 2010:1–172.