
TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA SECUNDÁRIA A CARDIOMIOPATIA DA DOENÇA DE CHAGAS

REINALDO B. BESTETTI¹, AUGUSTO CARDINALI-NETO¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(1):25-31

RSCESP (72594)-1755

O tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas é feito com o uso de diuréticos, digoxina, inibidores da enzima de conversão do angiotensinogênio em angiotensina e agentes betabloqueadores. Como os agentes betabloqueadores, mas não os inibidores da enzima conversora da angiotensina, diminuem a incidência de morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica, e como a morte súbita acomete preferencialmente pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca de leve intensidade, agentes betabloqueadores podem ser administrados para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca nas classes I e II da *New York Heart Association*. Inibidores da enzima conversora da angiotensina e diuréticos podem ser administrados primeiramente para pacientes nas classes III e IV. Após a compensação clínica, os agentes betabloqueadores devem ser administrados nas doses-alvo, se necessário à custa da diminuição da dose dos inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Descritores: Tripanossomose sul-americana. Doença de Chagas. Insuficiência cardíaca. Tratamento.

PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE SECONDARY TO CHAGAS CARDIOMYOPATHY

The pharmacological treatment of patients with chronic heart failure secondary to Chagas cardiomyopathy is accomplished with diuretics, digoxin, angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers agents. Since beta-blockers, but not angiotensin-converting enzyme inhibitors, decrease the incidence of sudden cardiac death in non-Chagas disease heart failure, and sudden cardiac death occurs preferentially in patients with mild Chagas disease heart failure, beta-blockers may be given firstly to New York Heart Association (NYHA) Classes I/II patients with Chagas disease heart failure. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics may be given first to patients in NYHA classes III/IV. After clinical compensation, beta-blockers should be given at targeted doses, if necessary at the expenses of reducing angiotensin-converting enzyme inhibitors doses.

Key words: Trypanosomiasis, American. Chagas disease. Heart failure. Treatment.

¹ Setor de Eletrocardiografia – Hospital de Base –
Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – São José do Rio Preto, SP
Endereço para correspondência:
Reinaldo B. Bestetti – Av. Faria Lima, 5544 – São José do Rio Preto, SP – CEP 15090-000

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 100 milhões de pessoas na América Latina estão sob risco de contrair a doença de Chagas, 18 milhões são portadoras da moléstia, e 50 mil pessoas morrem anualmente em virtude da doença^{1,2}. Além disso, a doença de Chagas não está mais confinada ao continente americano: estima-se que 370 mil portadores da moléstia possam estar vivendo na América do Norte, na Europa e na Ásia por causa da migração internacional³. O custo social da doença de Chagas ainda é imenso: cerca de 1 bilhão de dólares são gastos no tratamento da moléstia e de suas complicações apenas no Brasil⁴.

A cardiopatia chagásica crônica é a mais frequente exteriorização clínica da doença de Chagas, afetando cerca de 30% dos indivíduos portadores da moléstia⁵. A insuficiência cardíaca crônica é uma das complicações mais frequentes da cardiopatia chagásica crônica, acometendo 2,3% a 6,5% dos indivíduos de áreas endêmicas⁶, e 21% a 76% dos indivíduos de uma coorte hospitalar^{7,8}.

Até o presente, nenhum ensaio clínico randomizado foi realizado na insuficiência cardíaca chagásica para avaliar o impacto terapêutico de um fármaco na sobrevida dos portadores dessa síndrome. Assim, o tratamento da insuficiência cardíaca chagásica é feito com base na extrapolação das recomendações para o tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica, e em estudos clínicos demonstrando benefício de uma droga na morbidade de pacientes portadores de tal síndrome.

O tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca chagásica consiste basicamente na administração de diuréticos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, digital e agentes betabloqueadores. Excepcionalmente, e em condições especiais e particulares, outros fármacos podem ser utilizados.

FÁRMACOS

Diuréticos

Em pacientes com insuficiência cardíaca grave (classes III e IV da *New York Heart Association* – NYHA), a furosemida tem sido amplamente utilizada para alívio dos sintomas congestivos, e de forma eficaz. Contudo, o impacto do uso crônico de furosemida na função renal de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca é totalmente desconhecido. Em razão disso, recomenda-se o uso dessa droga com cautela, acompanhado da monitoração frequente da função renal.

Demonstrou-se que a espironolactona teve efeito benéfico no bloqueio da ativação do sistema neuro-hormonal em associação com inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a doença de Chagas⁹. Experimentalmente, a administração de espironolactona atenua o remodelamento ventricular e reduz a mortalidade e a inflamação miocárdica em modelo animal de cardiopatia chagásica crônica¹⁰. Portanto, é plausível a administração de espironolactona para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca.

Não existem estudos com outros diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas.

Digoxina

A digoxina tem sido longamente utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca avançada de etiologia chagásica com resultados contraditórios em relação a sua eficácia clínica e a indução de arritmias ventriculares¹¹⁻¹³. A administração endovenosa de digital, em doses convencionais, melhora o perfil hemodinâmico ao diminuir a pressão no átrio direito, a pressão no ventrículo direito e a pressão capilar pulmonar, ao mesmo tempo que aumenta a pressão arterial sistêmica e o débito cardíaco em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca¹⁴. Além disso, a administração endovenosa de digoxina também diminui os níveis séricos de noradrenalina e aldosterona e a atividade da renina¹⁵. Se, por um lado, o uso endovenoso de digoxina a curto prazo não parece ser acompanhado de efeitos deletérios, o mesmo não pode ser dito com certeza com relação ao uso crônico desse fármaco. De fato, há grande potencial para a ocorrência de intoxicação digitalica com o uso crônico de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica por causa das lesões fibróticas e inflamatórias disseminadas pelo miocárdio¹⁶, como também pela presença dessas lesões no sistema excitocondutor do coração¹⁷.

Em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica, o uso crônico de digoxina associou-se a aumento da mortalidade, de acordo com os níveis séricos desse fármaco (não necessariamente em estado de intoxicação digitalica)¹⁸. Nesse sentido, é também preocupante o achado de Theodoropoulos et al.¹⁹, os quais verificaram que o uso de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica foi um fator de predição independente de mortalidade. Pior ainda: em nossa experiência, cerca de 35% dos pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca apresentam digoxinemia elevada, assintomática, em níveis suficientes para produzir intoxicação digitalica (Bestetti RB: comunicação pessoal). Recomenda-se, portanto, cautela com

o uso crônico de digoxina em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas. Contudo, dado com cautela, não se observa clinicamente bloqueio atrioventricular avançado ou arritmias ventriculares graves em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica em uso crônico de digital²⁰, em que pese o fato de esse estudo não ter utilizado monitoração eletrocardiográfica contínua de 24 horas para o diagnóstico de tais arritmias.

Em conjunto, pode-se dizer que o uso crônico de digital está recomendado para alívio de sintomas de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica avançada (classes III e IV da NYHA), a exemplo do que acontece com pacientes não-chagásicos. Pelas potenciais complicações associadas, a determinação sérica da digoxinemia parece ser essencial.

Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina têm sido amplamente utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca de etiologia chagásica. Experimentalmente, o uso de captopril diminui a quantidade de inflamação miocárdica em camundongos cronicamente infectados pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*)²¹. Todavia, os efeitos desse fármaco na miocardite chagásica humana são desconhecidos. Do ponto de vista clínico, a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina tem se mostrado benéfica para pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas.

Roberti et al.²² realizaram ensaio clínico duplo-cego, controlado com placebo, em 18 pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca avançada (classe IV da NYHA), utilizando captopril (dose-alvo = 150 mg/dia). Tais autores observaram diminuição da frequência cardíaca, dos níveis urinários de noradrenalina, da atividade de renina plasmática e da quantidade de “salvos” de extrassístoles nos pacientes que tomaram o inibidor da enzima conversora da angiotensina, em relação àqueles que fizeram uso de placebo. Da mesma forma, Botoni et al.⁹ realizaram ensaio clínico duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, empregando enalapril (dose-alvo = 40 mg/dia) em associação com espironolactona, em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica de leve intensidade. Observaram que houve aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, melhora dos índices de qualidade de vida, e diminuição dos níveis de BNP e quimiocinas no grupo tratado com inibidores da enzima conversora da angiotensina. O fato a ressaltar nesse estudo foi a boa tolerabilidade a altas doses de inibidores da enzima conversora da angiotensina, em contraste com o que acontece em pacientes não participantes de ensaios clínicos, os quais parecem ter baixa tolerabilidade ao uso dessas

drogas²³. Em um estudo empregando o paciente como controle de si mesmo, Szajnbock et al.²⁴ demonstraram que a utilização de enalapril durante oito semanas foi capaz de melhorar a função diastólica do ventrículo esquerdo de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica.

Dessa forma, os dados existentes sugerem que a utilização de inibidores da enzima conversora da angiotensina em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica, com gravidade variando do grau mínimo ao máximo, é segura e eficaz para a melhora dos sintomas.

Betabloqueadores

Em ratos Wistar cronicamente infectados pelo *T. cruzi*, a administração de metoprolol durante um ano normalizou o traçado eletrocardiográfico basal desses animais²⁵. Davila et al.²⁶ demonstraram que a administração de metoprolol (dose-alvo = 50 mg/dia) para 9 pacientes com insuficiência cardíaca grave secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas melhorou a classe funcional da NYHA e aumentou a pressão arterial sistêmica e a fração de ejeção do ventrículo esquerdo. No ensaio clínico mascarado, randomizado, controlado com o uso de placebo, realizado por Botoni et al.⁹ em 36 pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca leve, foi observado leve aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo no grupo que tomou carvedilol (dose-alvo = 50 mg/dia) após o bloqueio do sistema renina-angiotensina com enalapril (40 mg/dia) e espironolactona (25 mg/dia). É importante ressaltar que, naqueles estudos, nem bradicardia nem hipotensão arterial sistêmica foram observadas^{9,26}.

Nossa experiência, todavia, é diferente daquela relatada por Botoni et al.⁹. Após o bloqueio do sistema-renina-angiotensina com a dose-alvo de um inibidor da enzima conversora da angiotensina, principalmente captopril (mediana da dose diária = 75 mg), observou-se que apenas 37% dos pacientes toleraram o uso concomitante de carvedilol (mediana da dose diária = 6,25 mg) em virtude do aparecimento de hipotensão arterial sintomática¹⁹. Braga et al.²⁷ também verificaram que apenas 39% dos pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca conseguiram ingerir agentes betabloqueadores em virtude do aparecimento de efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, fora das condições artificiais de um ensaio clínico controlado, na prática clínica diária, é possível que pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas não tolerem doses-alvo de agentes betabloqueadores. Nesse sentido, é importante ressaltar que pequenas doses diárias de carvedilol (6,25 mg/dia) podem conferir efeito protetor na evolução clínica de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca²⁸.

Outras drogas

O uso de nitroprussiato de sódio, por via endovenosa, pode ser útil no tratamento da insuficiência cardíaca refratária de etiologia chagásica. De fato, o uso desse fármaco por um curto período está associado a melhora do perfil hemodinâmico nesses pacientes: diminuição da pré-carga, da pressão capilar pulmonar e da resistência vascular pulmonar, e aumento do débito cardíaco²⁹.

O uso de dicumarínicos em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas é controverso em virtude da falta de estudos realizados especificamente nesses pacientes. Insuficiência cardíaca, aneurisma da ponta do ventrículo esquerdo e arritmias, em pacientes com cardiopatia chagásica crônica, são fatores de predição para o desenvolvimento de acidente vascular cerebral tromboembólico³⁰. Dessa forma, poder-se-ia recomendar anticoagulação para pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca que apresentassem as anormalidades mencionadas bem como as indicações clássicas para anticoagulação, a saber: trombo mural, fibrilação atrial e acidente vascular cerebral prévio.

A administração contínua, por via endovenosa, de amiodarona, embora reconhecidamente eficaz para suprimir arritmias malignas, está associada a aumento da pressão do átrio direito, da pressão telediastólica do ventrículo esquerdo e das resistências pulmonar e sistêmica, e a diminuição do índice cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas³¹. Portanto, o uso endovenoso desse fármaco deve ser feito com extrema cautela em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca.

O valor do uso crônico, por via oral, da amiodarona em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica é desconhecido. Embora útil para suprimir arritmias supraventriculares e ventriculares complexas³², a eficácia da amiodarona para prevenir morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca chagásica não foi ainda determinada. A indução de taquicardia ventricular sustentada em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica tratados com amiodarona por via oral se acompanha de prognóstico pior em relação aos pacientes em que essa arritmia não é induzida³³. Além do mais, a administração crônica de amiodarona está associada a graves efeitos colaterais, como alterações dos níveis plasmáticos de TSH (64% dos pacientes)³⁴, fibrose pulmonar, coloração acinzentada da pele e alterações oculares. Além disso, piora da qualidade de vida está associada ao uso crônico de amiodarona³⁵. Finalmente, o uso crônico de amiodarona, comparativamente ao placebo,

não tem benefício em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica³⁶. Assim, o uso crônico por via oral de amiodarona pode ser oferecido apenas para o tratamento de arritmias sintomáticas em pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca.

ESQUEMA TERAPÊUTICO PARA O TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA SECUNDÁRIA A CARDIOMIOPATIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomática ou levemente sintomática (classes I e II da NYHA)

Uma vez que 3,5% dos pacientes chagásicos apresentam disfunção sistólica do ventrículo esquerdo assintomática³⁷, e essa alteração, juntamente com a presença de alteração da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo³⁸, parecem ser os principais determinantes do surgimento da insuficiência cardíaca sintomática, recomenda-se o tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca chagásica nas classes I e II.

Tendo em vista que a morte súbita ocorre mais frequentemente em pacientes com disfunção ventricular esquerda assintomática que em pacientes com franca manifestação de insuficiência cardíaca descompensada³⁹, que agentes betabloqueadores (mas não inibidores da enzima conversora da angiotensina) previnem morte súbita em pacientes com insuficiência cardíaca leve a moderada em pacientes não-chagásicos⁴⁰, que os inibidores da enzima conversora da angiotensina melhoram a fração de ejeção somente em pacientes chagásicos com fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 45%¹⁶, e que o início do tratamento com agentes betabloqueadores tem o mesmo impacto favorável que o início com inibidores da enzima conversora da angiotensina na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca não-chagásica⁴¹, sugere-se que pacientes com insuficiência cardíaca de leve a moderada intensidade de etiologia chagásica sejam tratados inicialmente com betabloqueadores, nas doses-alvo com eficácia comprovada (carvedilol = 50 mg/dia, succinato de metoprolol = 200 mg/dia, bisoprolol = 10 mg/dia). Posteriormente, deve-se adicionar inibidores da enzima conversora da angiotensina. Caso as doses-alvo desses fármacos não possam ser administradas pela presença de hipotensão arterial sintomática, recomenda-se a diminuição do inibidor da enzima conversora da angiotensina, pois doses menores que as recomendadas parecem ter o mesmo efeito favorável na sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca não-chagásica⁴².

Pacientes com insuficiência cardíaca avançada (graus III e IV da NYHA)

Nessa circunstância, sugere-se iniciar o tratamento com diuréticos, para alívio dos sintomas congestivos, inibidores da enzima conversora da angiotensina, até atingir a dose-alvo preconizada para pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não-chagásica a fim de bloquear o sistema-renina-angiotensina, e digoxina. Após a compensação clínica, deve-se adicionar um agente betabloqueador à terapêutica instituída nas dosagens utilizadas nos ensaios clínicos realizados em pacientes com insuficiência cardíaca não-chagásica. Em virtude da frequente hipotensão arterial

sistêmica vivenciada por pacientes chagásicos que recebem doses-alvo de inibidores da enzima conversora da angiotensina²³, é muitas vezes necessário diminuir a dose de inibidores da enzima conversora da angiotensina a fim de se maximizar a dose do agente betabloqueador. Outro ponto que precisa ser considerado para não se provocar hipotensão arterial sistêmica é a não restrição de sal na dieta, pois a dieta hipossódica se associa a alterações na pressão arterial sistêmica em pacientes com insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas²⁷. A Figura 1 sumaria a sugestão para o tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas.

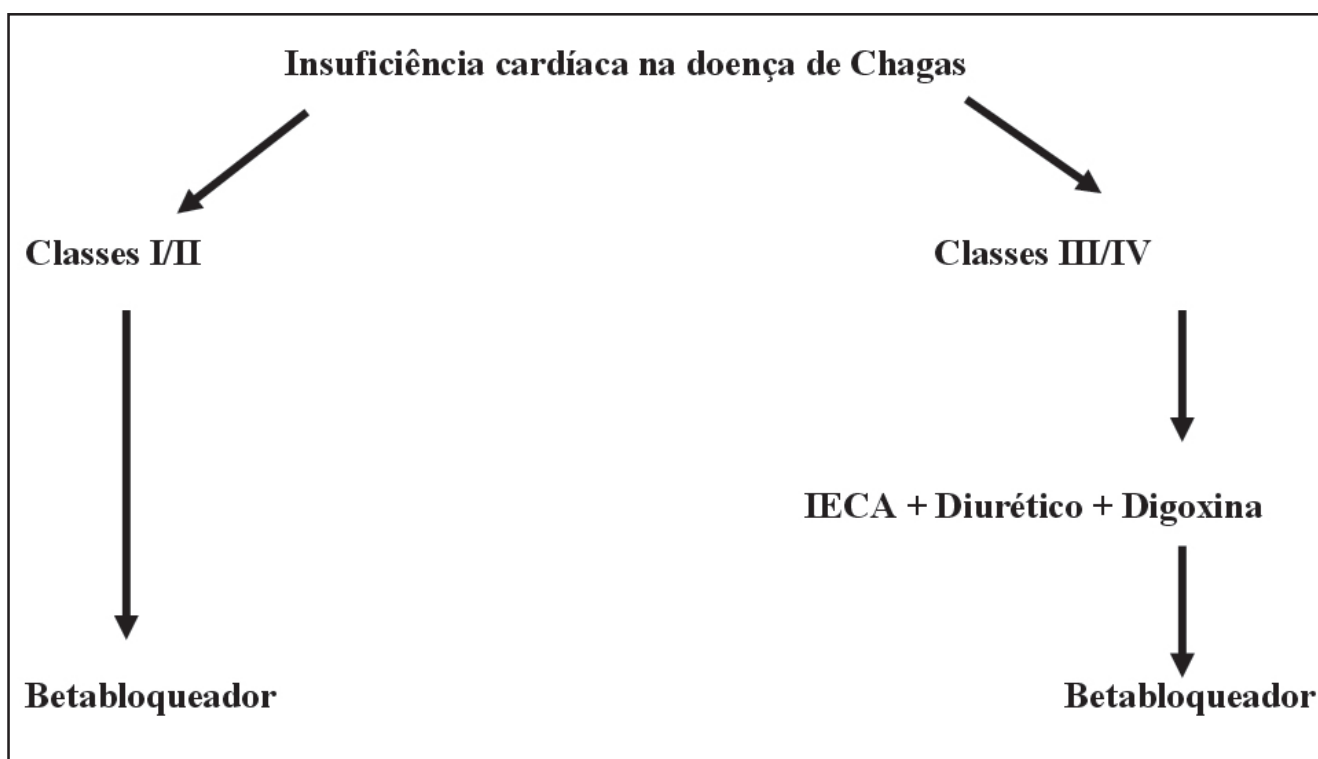


Figura 1. Sugestão para o tratamento farmacológico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica secundária a cardiomiopatia da doença de Chagas.

IECA = inibidores da enzima conversora da angiotensina.

REFERÊNCIAS

1. TDR. Chagas disease. Disponível em: <<http://www.who.int/tdr/diseases/Chagas>>. Accessed on September 11, 2007.
2. Anonymous. Chagas' disease – an epidemic that can no longer be ignored. *Lancet*. 2006;368:619.
3. Schmunis GA. Epidemiology of Chagas disease in non-endemic countries: the role of international migration. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102 Suppl 1:75-85.
4. Schoenfield CJ, Dias JCP. A cost-benefit analysis of Chagas' disease control. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1991;86:285-95.
5. Laranja FS, Dias E, Nóbrega G, Miranda A. Chagas' disease. A clinical, epidemiologic, and pathologic study. *Circulation*. 1956;14:1035-60.
6. Prata A, Macedo V. Morbidity of Chagas' heart disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1984;79 Suppl 1:93-6.
7. Carrasco HA, Parada H, Guerrero L, Duque M, Duran D, Molina C. Prognostic implications of clinical, electrocardiographic and hemodynamic findings in chronic Chagas' disease. *Int J Cardiol*. 1994;43:27-38.
8. Bestetti RB, Dalbo CMR, Arruda CA, Correia-Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology*. 1996;87:481-7.
9. Botoni FA, Poole-Wilson PA, Ribeiro ALP, et al. A randomized trial of carvedilol after renin-angiotensin system inhibition in chronic Chagas' cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2007;153:544-8.
10. Ramires FJ, Salemi VM, Ianni BM, et al. Aldosterone antagonism in an inflammatory state: evidence for myocardial protection. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2006;7:162-7.
11. Chiaverini R, Cerqueira RV, Rebocho PR, Rey C. Cardiopatia crônica chagásica. *Rev Paul Med*. 1950;36:35-47.
12. Pera JS. O tratamento da insuficiência cardíaca no chagásico. *Rev Bras Med*. 1954;11:624-5.
13. Soubiê FL, Vichi FL. Ação de digitálicos na cardiopatia chagásica crônica. *Rev Paul Med*. 1967;70:210.
14. Manço JC, Gallo-Jr L, Godoy RA, Marin-Neto JA, Carneiro JJ, Amorim DS. Efeitos hemodinâmicos do digital na cardiopatia chagásica crônica. *Arq Bras Cardiol*. 1974;27:25-35.
15. Khoury AM, Davila DF, Bellabarba G, et al. Acute effects of digitalis and enalapril on the neurohormonal profile of chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 1996;57:21-9.
16. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinali-Neto A, Cury PM. Treatment of chronic systolic heart failure secondary to Chagas heart disease in the current era of heart failure therapy. *Am Heart J*. 2008;156(3):422-30.
17. Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J*. 1978;95:316-24.
18. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *J Am Med Assoc*. 2003;289:871-8.
19. Theodoropoulos TAD, Bestetti RB, Otaviano AP, Cordeiro JA, Rodrigues VC, Silva AC. Predictors of all-cause mortality in chronic Chagas' heart disease in the current era of heart failure therapy. *Int J Cardiol*. 2008;128:22-9.
20. Barretto ACP, Pileggi FJC. Digital na cardiopatia chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 1982;38:283-9.
21. Leon JS, Wang K, Engman DM. Captopril ameliorates myocarditis in acute experimental Chagas' disease. *Circulation*. 2003;107:2264-9.
22. Roberti RR, Martinez EE, Andrade JL, et al. Chagas' cardiomyopathy and captopril. *Eur Heart J*. 1992;13:966-70.
23. Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 1997;60:187-93.
24. Szajnbock FEK, Barretto ACP, Mady C, et al. Ação benéfica do enalapril sobre a função diastólica ventricular na miocardiopatia da doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:273-8.
25. Bestetti RB, Sales-Neto VN, Pinto LZ, Soares EG, Muccillo G, Oliveira JSM. Effects of long term metoprolol administration on the electrocardiogram of rats infected with *T. cruzi*. *Cardiovasc Res*. 1990;24:521-5.
26. Davila DF, Angel F, Bellabarba GA, Donis JH. Effects of metoprolol in chagasic patients with severe congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2002;85:255-60.
27. Braga JCV, Reis F, Aras R, et al. Aspectos clínicos e terapêuticos da insuficiência cardíaca por doença de Chagas. *Arq Bras Cardiol*. 2006;86:297-302.
28. Bestetti RB, Theodoropoulos TAD, Cardinali-Neto A. Treating patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure in the contemporary era (letter). *Am Heart J*. 2007;54:e35.
29. Marin-Neto JA, Secches AL, Maciel BC, et al. Cardiopatia chagásica crônica – uso de vasodilatadores na insuficiência cardíaca descompensada. *Arq Bras Cardiol*. 1982;38:291-9.

30. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas' disease. *Stroke*. 2005;36:965-70.
31. Bellotti G, Silva LA, Esteves-Filho A, et al. Hemodynamic effects of intravenous administration of amiodarone in congestive heart failure from chronic Chagas' disease. *Am J Cardiol*. 1993;52:1046-9.
32. Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, et al. Efficacy of amiodarone during long-term treatment of malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic chagasic myocarditis. *Am Heart J*. 1984;107:656-65.
33. Silva RMFL, Távora MZP, Gondim FAA, Metha N, Hara VM, de Paola AAV. Predictive value of clinical and electrophysiological variables in patients with chronic chagasic cardiomyopathy and non-sustained ventricular tachycardia. *Arq Bras Cardiol*. 2000;75:41-7.
34. Silva JR, Guariento ME, Fernandes GA, Maciel RMB, Ward LS. Impact of long-term administration of amiodarone on the thyroid function of patients with Chagas' disease. *Thyroid*. 2004;14:371-5.
35. Dourado KCC, Bestetti RB, Cordeiro JA, Theodoropoulos TAD. Assessment of quality of life in patients with chronic heart failure secondary to Chagas' cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2006;108:412-3.
36. Bardy G, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
37. Petti MA, Vioti R, Armenti A, et al. Predictors of heart failure in chronic chagasic cardiomyopathy with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:116-22.
38. Espinosa R, Carrasco HA, Belandria F, et al. Life expectancy analysis in patients with Chagas' disease: prognosis after one decade (1973-1983). *Int J Cardiol*. 1985;8:45-56.
39. Bestetti RB, Dalbo CMR, Arruda CA, Correia-Filho D, Freitas OC. Predictors of sudden cardiac death for patients with Chagas' disease: a hospital-derived cohort study. *Cardiology*. 1996;87:481-7.
40. Merit-HF Study group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001-7.
41. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril as compared with the opposite sequence. *Circulation*. 2005;112:2426-35.
42. NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: a dose comparison study. *Eur Heart J*. 1998;19:481-9.