

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

Camila Maria Braga Tameirão

Luiza Junqueira de Miranda

Maria Eduarda Ferreira Gomes

Maria Gabriela Elias d'Assumpção

**A DOENÇA DE CHAGAS E A CARDIOPATIA
CHAGÁSICA CRÔNICA: revisão de literatura**

IPATINGA

2021

**Camila Maria Braga Tameirão
Luiza Junqueira de Miranda
Maria Eduarda Ferreira Gomes
Maria Gabriela Elias d'Assumpção**

A DOENÇA DE CHAGAS E A CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: revisão de literatura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço S.A,
como requisito parcial à graduação no curso de
Medicina.

Orientador: Prof. Milton Henriques Guimarães Júnior

IPATINGA

2021

A DOENÇA DE CHAGAS E A CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA: revisão de literatura

Camila Maria Braga Tameirão¹; Luiza Junqueira de Miranda¹; Maria Eduarda Ferreira Gomes¹; Maria Gabriela Elias d'Assumpção¹; **Milton Henriques Guimarães Júnior**²

1. Acadêmicos do curso de Medicina da UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço S.A, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da UNIVAÇO - União Educacional do Vale do Aço S.A, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

Resumo

Introdução: a Doença de Chagas (DC) é uma antroponose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*. Sua transmissão é pelo contato com as fezes do vetor e, mais atualmente, por alimentos contaminados com o protozoário. Sua forma crônica gera efeitos multissistêmicos, sendo a cardiomiopatia uma complicação relevante. Na fase aguda, o tratamento é pelo uso de antiparasitários. Na fase crônica com envolvimento cardíaco, incluem-se medicamentos específicos com medidas de suporte circulatório. **Objetivo:** realizar revisão de literatura sobre a Doença de Chagas e sua principal complicação: a cardiomiopatia chagásica. **Método:** trata-se de revisão de literatura sobre a doença de Chagas e a cardiomiopatia. Consulta de livros e artigos em diversas bases de dados, como SciELO, PubMed, LILACs, compreendendo principalmente artigos entre 2015 e 2021, com qualis entre A1 e B5. **Desenvolvimento:** considerada uma doença tropical negligenciada, a DC se evidencia na América Latina como uma endemia. Entretanto, nota-se considerável mudança na epidemiologia, com aumento de casos em países não-endêmicos. A principal via de infecção, atualmente, é a transmissão oral. A cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) é uma complicação clínica de alta mortalidade. A patogênese da CCC ainda é discutida, mas a persistência do parasita parece ser o principal fator fisiopatológico. As principais drogas para o tratamento etiológico da DC são Nifurtimox e Benzonidazol. Com a evolução da doença, faz-se necessária uma estratégia terapêutica mais abrangente, como uso de anti-hipertensivos e antiarrítmicos. Na presença de distúrbios de condução e grave comprometimento funcional, dispositivos cardíacos implantáveis e até transplante cardíaco são alternativas. **Conclusão:** a DC é uma doença tropical, com maior prevalência em populações negligenciadas e desfavorecidas socioeconomicamente. Com as medidas de vigilância e cuidado, a epidemiologia mudou, com redução da transmissão vetorial e aumento da transmissão oral. O uso de antiparasitários tem eficácia na fase aguda, diferentemente da crônica. Logo, a prevenção é, ainda, a melhor estratégia de redução de morbimortalidade.

Palavras-chave: Miocardite chagásica. Miocardiopatia chagásica. Tripanossomíase cardiovascular.

Introdução

A Doença de Chagas, descrita pela primeira vez por Carlos Chagas em 1909, é uma antroponose causada pelo *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; GUARNER, 2019). A doença possui distribuição espacial limitada, a

princípio, ao continente americano em virtude da existência de mais de 140 espécies do barbeiro, inseto vetor. Daí ser também denominada “tripanossomíase americana”. No entanto, a doença tem alcançado países não-endêmicos, mediante o deslocamento de pessoas infectadas como resultado do intenso processo de migração internacional, além de outros mecanismos de transmissão (DIAS *et al.*, 2016).

A doença chagásica apresenta duas formas de evolução clínica: uma aguda e outra crônica. A forma aguda pode se apresentar de forma assintomática ou oligossintomática, com sintomas sistêmicos inespecíficos, como febre, anorexia e taquicardia (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; GUARNER, 2019). Em cerca de 10 a 20% dos casos, há a presença de edema inflamatório bupalpebral unilateral, ou Sinal de Romaña, que é patognomônico da doença de Chagas. A fase aguda também é marcada por uma parasitemia intensa pelo *T. cruzi*, com resolução espontânea do quadro de 4 a 8 semanas que, se não tratada, pode evoluir para a cronificação da enfermidade (BERN, 2015).

A forma crônica, por sua vez, apresenta manifestações multissistêmicas que acometem principalmente os sistemas digestivo e cardiovascular, sendo a cardiomiopatia crônica da doença de Chagas (CCDC) a principal complicação (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; GUARNER, 2019). Atualmente, a Insuficiência Cardíaca (IC) é a principal responsável pelos óbitos relativos à Doença de Chagas no Brasil (ARAÚJO *et al.*, 2014).

O perfil epidemiológico dessa patologia vem mudando com o passar dos anos, a começar pela sua forma de transmissão, na qual antes predominavam os casos adquiridos por meio das fezes do vetor e, atualmente, a infecção por alimentos contaminados vem aumentando consideravelmente. Ademais, o número de casos vem decrescendo em todo o mundo, fato demonstrado pela redução de 30 milhões de pessoas infectadas em 1990 para 8 a 10 milhões no ano de 2010 (SOUZA; POVOA, 2016; MARTINEZ *et al.*, 2019). Levando em consideração que o Brasil é apontado como um país endêmico com alta taxa de morbimortalidade, desde 1991 existem campanhas com ações efetivas e coordenadas para controle do vetor da Doença de Chagas e da transmissão via transfusão de sangue. Tais fatores contribuíram para a redução de novos casos no país, mas pesquisas realizadas pelo Ministério da Saúde apontaram uma mudança na dinâmica da doença em algumas regiões, a exemplo da Amazônia, onde houve aumento significativo de casos agudos

por meio de transmissão oral (MORETTI *et al.*, 2011).

As populações mais acometidas são vulneráveis a graus variados de negligência, sendo elas: sobreposição de outras afecções, menor cobertura de ações preventivas, menor acesso à rede de serviços de saúde, e qualidade precária dos serviços de atenção primária. Esses fatores contribuem para uma menor chance de receber tratamentos essenciais e para o aumento na probabilidade do desenvolvimento das formas graves da doença. Como consequência disso, tem-se o risco aumentado de evolução a óbito (DIAS *et al.*, 2016).

Os tratamentos contra a enfermidade evoluíram ao longo dos anos, sendo indicado para a fase aguda o uso de antiparasitários. Na fase crônica, a terapêutica depende do sistema acometido. Quando se trata de miocardite e insuficiência cardíaca, os medicamentos utilizados são semelhantes aos preconizados para os casos de miocardites de outras etiologias, incluindo medidas intensivas de suporte circulatório em quadros mais graves (SOUZA; POVOA, 2016).

O envolvimento cardíaco é um determinante fundamental na evolução dos pacientes chagásicos, que resulta em arritmias e IC nos seus mais variados graus. Tais fatores também tem relação direta com o surgimento de fenômenos tromboembólicos, que da mesma forma refletem na evolução e desfecho da doença. A cardiomiopatia chagásicacrônica é uma comorbidade decorrente da invasão do *T. cruzi* nas estruturas musculares e no tecido de condução elétrica do coração, gerando a sua destruição e subsequente substituição por tecido fibroso (ARAÚJO *et al.*, 2014). Sua fisiopatogênese ainda vem sendo profundamente estudada, mas sabe-se que é caracterizada por uma miocardite difusa associada à fibrose e, com a progressão da doença, pela dilatação das câmaras cardíacas (GUARNER, 2019; SANTOS; FALCÃO, 2019).

Método

O presente artigo consiste em uma pesquisa do tipo revisão descritiva de literatura que se baseia na coleta de dados disponíveis na bibliografia e que possui intuito de compará-los para maior aprofundamento do tema abordado. O levantamento bibliográfico foi realizado em artigos de revistas científicas, capítulos de livros, relatórios técnicos e afins, preferencialmente entre os anos de 2015 a 2021,

abrangendo pesquisas, experimentos e revisões bibliográficas, tanto de origem nacional quanto de língua estrangeira. Tais informações foram retiradas de bancos de dados virtuais como SciELO, PubMed, EBSCO, LILACS, utilizando como descritores, mediante consulta ao DECs (Descritores em Ciências da Saúde), os seguintes termos: “miocardiopatia chagásica”, “miocardite chagásica”, “tripanossomíase chagásica”.

Foram selecionados 140 artigos para a leitura dos títulos e resumos, com objetivo de excluir aqueles que, inicialmente, não diziam respeito aos objetivos deste estudo. Após a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, foram selecionados 76 para serem lidos na íntegra.

Finalizada a leitura crítica dos trabalhos, 39 artigos foram selecionados e classificados para o banco de dados desta pesquisa, de acordo com o Qualis ou Fator de Impacto. O Quadro 1 (Apêndice A) apresenta a lista de revistas utilizadas na construção do presente trabalho.

Desenvolvimento

A DOENÇA DE CHAGAS

A Doença de Chagas (DC) é uma patologia infecciosa inicialmente descrita pelo médico Carlos Justiniano Ribeiro Chagas, no estado de Minas Gerais, em 1909 (DIAS *et al.*, 2016; GUARNER, 2019). Classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das 17 doenças tropicais negligenciadas, a doença se evidencia na América Latina como a endemia de maior impacto sobre a morbimortalidade. Afeta, sobretudo, populações carentes, que vivem em condições precárias e com escasso acesso a atendimento básico (SÁ *et al.*, 2018; CAVALCANTI *et al.*, 2019).

Conhecida também como tripanossomíase americana, a DC é causada pelo parasita intracelular *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). O protozoário é capaz de infectar qualquer célula e, durante seu ciclo de vida, evolui por meio de três formas principais: amastigotas, epimastigotas e tripomastigotas, sendo a última a responsável pelas infecções nos mamíferos. O parasita é transmitido via vetorial por meio do barbeiro, inseto da subfamília Triatominae, que em geral é hematófago, de hábito noturno, e

seu habitat costuma ser próximo ao hospedeiro (LAZZARI, 2014; GUARNER, 2019). Esse inseto obtém o parasita por meio de mamíferos contaminados, permitindo que ele se replique e se desenvolva em seu intestino. Ao picar o hospedeiro para se alimentar, o barbeiro defeca próximo ao local, provocando prurido. Isso favorece a penetração do parasita, contido nas fezes do animal, na pele e na mucosa do hospedeiro (VELASCO *et al.*, 2018).

Além da vetorial, já foram identificadas outras formas de transmissão do *T. cruzi*. As contaminações transfusionais e via transplante de órgãos se dão em casos de falha de sensibilidade de testes sorológicos. Em função disso, indivíduos infectados devem ser excluídos da doação de sangue e órgãos. A infecção materno-fetal pode ocorrer em qualquer idade gestacional, via transplacentária. A transmissão oral, no homem, se dá pela ingestão de alimentos contaminados pelo parasita, como caldo de cana e açaí, sendo a via mais provável de provocar sintomas e elevar a taxa de mortalidade. Há a transmissão através do aleitamento materno e, uma vez que o parasita é excretado no leite humano, tal prática deve ser contraindicada na fase aguda da doença ou quando houver lesão mamilar com presença de sangramento. Ainda, existe a transmissão sexual, uma vez que o parasita pode estar presente nas células ovarianas, uterinas e testiculares (LAMOUNIER; SANTIAGO, 2019; ORTIZ *et al.*, 2019; VIGLIANO *et al.*, 2020).

A história natural da DC compreende duas fases: aguda e crônica. A fase aguda dura semanas e, apesar da significativa parasitemia detectável, geralmente passa despercebida por apresentar sintomas inespecíficos leves ou por ser totalmente assintomática. Quando sintomática, pode se manifestar como um nódulo inflamatório no local da picada (Chagoma de Inoculação) ou na forma de edema unilateral indolor dos tecidos palpebrais ou periorculares (sinal de Romaña). Associado a esses sinais, o indivíduo infectado pode apresentar febre, que dura várias semanas, e linfonodos localmente aumentados. Além disso, outros sintomas da fase aguda incluem anorexia, edema facial e dos membros inferiores, mal-estar, hepatoesplenomegalia e linfadenopatias generalizadas (GUARNER, 2019). Menos de 1% desses pacientes pode apresentar formas graves na fase aguda, comprometendo os sistemas cardíaco e nervoso central (DIAS *et al.*, 2016).

Mesmo se não tratados, os sintomas da forma aguda se resolverão espontaneamente em semanas a meses. A maioria dos infectados (de 30 a 50%) evoluirá para a chamada fase indeterminada da doença. Nessa fase, por existir um

equilíbrio entre a parasitemia e o sistema imune do hospedeiro, o indivíduo pode permanecer assintomático por 10 a 30 anos, quando se inicia a fase crônica sintomática. Nesse estágio, que aparece de anos a décadas após a fase aguda e que acomete cerca de 10% dos indivíduos infectados, o parasitismo ocorre nos músculos digestivo e/ou cardíaco, sendo as complicações cardíacas mais preocupantes e evidentes, na medida em que geram danos no sistema de condução elétrico do músculo cardíaco, podendo levar à falência do órgão (SÁ *et al.*, 2018; GUARNER, 2019; IMPROTA-CARIA; ARAS JUNIOR, 2021).

O diagnóstico etiológico da DC deve ser realizado em todos os casos suspeitos. O exame parasitológico é o mais indicado na fase aguda, sendo realizado pela identificação do parasita por meio do exame direto do sangue periférico com uso de microscopia. Na fase crônica, são utilizados testes sorológicos que detectam anticorpos específicos contra o *T. cruzi* da classe IgG no sangue periférico, por meio de técnicas de elevada sensibilidade (ELISA), associadas a outras de elevada especificidade (HAI), gerando diagnóstico em praticamente 100% dos casos (DIAS *et al.*, 2016).

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA DOENÇA DE CHAGAS

A DC é uma protozoose endêmica em 21 países da América Latina, especialmente na América do Sul. Historicamente, a doença ocorreu predominantemente em áreas rurais latinas. Esses países possuem a transmissão vetorial como principal via de contágio, sendo esta exclusiva das Américas, em que o ser humano é contaminado pelo protozoário presente nas fezes do triatomídeo (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). Para Guarner (2019), grande parte desses indivíduos acometidos pela via vetorial é residente de áreas rurais constantemente expostas ao *T. cruzi*, em moradias precárias, uma vez que o habitat do inseto transmissor consiste em fendas em paredes de barro e telhados de casas rústicas, aos quais os moradores são expostos por muitos anos.

No entanto, mudanças no perfil epidemiológico da doença vêm sendo observadas nos últimos anos. Embora tenha havido uma redução da prevalência da DC pela América Latina nas últimas décadas, observou-se um aumento considerável do número de casos em países não-endêmicos. O aumento dos movimentos

migratórios de indivíduos de regiões endêmicas para regiões não-endêmicas vem tornando a doença um problema de saúde pública global e, por se tratar de uma patologia negligenciada, resulta em empecilhos no diagnóstico e controle da doença (NUNES *et al.*, 2013; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; SANTOS; FALCÃO, 2019; BERN *et al.*, 2020). Nesse contexto, a DC já foi detectada em países da América do Norte, como é o caso do Canadá e de regiões dos Estados Unidos, alguns países da Europa, além da região do Pacífico Ocidental, como Austrália, Nova Zelândia e Japão. Nesses locais, a propagação da doença se dá, majoritariamente, por meio de transplantes de órgãos, transfusões sanguíneas e transmissão congênita (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). Em função disso, centros de triagem de órgãos e hemoderivados no Arizona e na Califórnia instituíram o teste sorológico em indivíduos que confirmaram ter vivido em áreas endêmicas, chegando a encontrar soropositividade em 1 de 4.655 doadores (0,02%) (GUARNER, 2019).

Embora o triatomídeo seja o principal vetor, outros animais selvagens, como tatus, guaxinins, gambás e ratos, têm servido como reservatório do parasita em certas regiões do sul dos Estados Unidos. Em Houston, Texas, uma pesquisa sugeriu que indivíduos de áreas não-endêmicas podem contrair a doença durante atividades de caça e camping ao ficarem expostos a esses animais. Apesar dessa transmissão ser mais difícil, alguns casos de infecção por *T. cruzi* por meio desses bichos foram notificadas (MORILLO *et al.*, 2015; FILIGHEDDU *et al.*, 2017).

Por outro lado, devido a processos de transformações socioeconômicas, medidas de contenção do parasita, desmatamento e aumento da urbanização, a DC vem emergindo em regiões urbanas e periurbanas. A via de transmissão oral envolvendo alimentos vem aumentando consideravelmente, sobretudo nos últimos 15 anos, sendo geralmente associada a surtos. Na área urbana, decorre do consumo de alimentos semi-industrializados, o que reflete práticas de manipulação inadequadas. No Brasil, microepidemias da DC, principalmente na Região Norte, são associadas ao consumo do açaí (*Euterpe oleracea*), quando, no processo de extração do suco da fruta, os triatomíneos são esmagados ou triturados e contaminam o alimento. Entretanto, outros produtos podem facilmente ser contaminados, como suco de cana-de-açúcar e bacaba (*Oenocarpus bacaba*). Na Venezuela, há relatos de contaminação no suco de goiaba, laranja e tangerina (SOUZA; POVOA, 2016; FILIGHEDDU *et al.*, 2017; SANTOS *et al.*, 2020; BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, 2021).

Além disso, segundo boletim epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde do ano de 2021, 60% dos indivíduos infectados com o *T. cruzi* permanecem na forma chamada indeterminada por toda a vida, e 30% das pessoas desenvolvem a forma cardíaca da doença, sendo a insuficiência cardíaca a patologia mais comum e a forma arritmogênica a mais grave, uma vez que pode levar à morte súbita, responsável por 55 a 65% dos óbitos relacionados à patologia. Nos dias de hoje, é considerada a quarta causa de morte no país entre as doenças infecto-parasitárias na população acima dos 45 anos (CARVALHO *et al.*, 2015; SCHMIDT *et al.*, 2016).

No Brasil, em estudo realizado entre 2001 e 2018, foram notificados 5.184 casos ao SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificações), com uma taxa anual de 0,16 por 100.000 habitantes (SANTOS *et al.*, 2020). Atualmente, devido aos maiores cuidados na prevenção da transmissão vetorial, bem como à maior vigilância e controle sistematizado, esse contágio se reduziu substancialmente. O mesmo ocorreu em toda a América Latina (VIGLIANO *et al.*, 2020). Com a redução da progressão dessa via, a forma de contaminação oral tem se destacado na América Latina, com alto registro de casos em todas as áreas rurais e periurbanas da região, tornando-se um dos principais meios de infecção (SOUZA; POVOA, 2016; FILIGHEDDU *et al.*, 2017).

FISIOPATOLOGIA DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

É sabido que os pacientes infectados com a DC são passíveis de desenvolverem complicações, sobretudo cardíacas. A manifestação de maior importância e gravidade é a cardiomiopatia crônica chagásica (CCC), que possui alta incidência e morbimortalidade, uma vez que limita o indivíduo nas suas tarefas diárias e interfere na sua qualidade de vida (ROJAS *et al.*, 2018; SÁ *et al.*, 2018).

A patogênese da CCC ainda é muito discutida, mas a persistência do parasita parece ser o principal fator na progressão da doença, uma vez que ele possui mecanismos que perpetuam o processo inflamatório. Um dos mecanismos identificados foi a reação cruzada entre antígenos do *T. cruzi* e autoantígenos, provocando intensa resposta inflamatória por parte dos linfócitos TCD8+, com liberação de citocinas, que danificam os tecidos à medida que o parasita se estabelece. Essa reação inflamatória crônica é a responsável pelo agravamento da doença, provocando miocardite difusa, vasculite e necrose de miócitos. Além disso,

com a ação citolítica dos TCD8+, células infectadas se rompem, liberando mais parasitas na corrente sanguínea, propagando, assim, sua replicação e resposta imune em outros tecidos (NUNES *et al.*, 2018; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; SÁ *et al.*, 2018; GUARNER, 2019; SANTOS; FALCÃO, 2019; PEREZ-ANTON *et al.*, 2020).

O miocárdio é o músculo mais acometido pela CCC, com lesões que modificam a estrutura das fibras musculares e, em compensação, favorecem a hipertrofia miocárdica e a dilatação das câmaras cardíacas, com maior predominância no ventrículo esquerdo. Além disso, a fibrose é um achado proeminente que se espalha difusamente, envolvendo tanto o miocárdio quanto o sistema de condução, levando à redução da condutividade elétrica cardíaca. Como consequência, os estímulos podem apresentar desordens, como: arritmias sinusais, extrassístoles, bloqueio da condução de ramos do feixe de His, bloqueio atrioventricular e fibrilação atrial. Diante disso, tem-se a instalação da Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) devido ao comprometimento da força de contração miocárdica, além de disfunções elétricas devido à fibrose do sistema de condução (NUNES *et al.*, 2018; SÁ *et al.*, 2018; IMPROTA-CARIA; ARAS JUNIOR, 2021).

Com a permanência da sucessão de processos inflamatórios, ocorrem alterações importantes na anatomia e fisiologia sistêmica. O surgimento de distúrbios microcirculatórios tende a evoluir e se agravar, levando à disfunção endotelial vascular importante, agressão tissular e modificação da atividade plaquetária, culminando no surgimento de trombos, infartos cardíacos e periféricos (rins, pulmões, baço e cérebro), situações que favorecem a morte súbita do paciente (COURA, 2015; CURIMBABA *et al.*, 2016; NUNES *et al.*, 2018). Estudos mostram que até 50% dos pacientes com cardiomiopatia apresentaram eventos embólicos. Além disso, as lesões de repetição do tecido vascular causadas pelo parasita, associadas ao aumento de fatores pró-trombóticos e da disfunção arteriolar, propiciam o surgimento de isquemia, necrose e fibrose, fatores cruciais para o desenvolvimento da miocardite e, conseqüentemente, da cardiomiopatia chagásica (HIGUCHI, 2017; SANTOS; FALCÃO, 2019).

Para Nunes *et al.* (2018), na autópsia de um indivíduo que apresentava CCC, geralmente há cardiomegalia e aumento da massa cardíaca, bem como adelgaçamento das paredes ventriculares e lesões aneurismáticas do VE e do VD. Constam, também, achados de congestão sistêmica pulmonar e hepatomegalia em

pacientes que morrem após o início da insuficiência cardíaca. A trombose mural intracardíaca também é um achado frequente. Ademais, a CCC apresenta uma lesão considerada patognomônica, chamada de lesão de ponta, que se apresenta como um afilamento na ponta onde há total ou parcial desaparecimento do miocárdio substituído por fibrose (HIGUCHI, 2017).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CHAGAS

TRATAMENTO ETIOLÓGICO

A terapêutica da fase aguda da Doença de Chagas deve ser efetuada imediatamente após o diagnóstico, e seu objetivo é erradicar o parasita, combater os sinais e sintomas, e prevenir a evolução para a forma crônica da doença (ANTUNES *et al.*, 2015). Desde 1970, as principais drogas de escolha para o tratamento etiológico da doença chagásica são: Benzonidazol (derivado nitroimidazólico) e Nifurtimox (composto de nitrofurânico sintético), atuando no curso clínico e na duração da parasitemia (SALES *et al.*, 2017). Embora haja divergências literárias, esses medicamentos são utilizados em ambas as fases da doença, pois a permanência do parasita é considerada a principal causa da progressão para a cardiomiopatia e, por isso, a utilização desses medicamentos durante a fase crônica pode suavizar o desenvolvimento, dependendo do caso e com maior advertência em pacientes em estágios avançados. Os fármacos na fase aguda podem curar de 50 a 80% das infecções e, na fase crônica, de 20 a 60% (BERMUDEZ, 2015; BERN, 2015; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; GUARNER, 2019). Atualmente, apenas o Benzonidazol (Rochagan®) é produzido pela indústria farmacêutica brasileira, estando disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) (DIAS *et al.*, 2016).

A terapia antitripanossômica específica de primeira linha é o Benzonidazol. Este medicamento tem ação contra os tripomastigotas e amastigotas do *T. Cruzi*, além de melhorar a resposta imunológica contra o parasita e, conseqüentemente, prevenir o desenvolvimento da cardiomiopatia. Apresenta melhor tolerabilidade, melhor penetração em tecidos e melhor eficácia quando comparado ao Nifurtimox (BERN, 2015; PEREZ-ANTON *et al.*, 2020). A dosagem da medicação varia de acordo com a idade e o peso, sendo de uso oral por, no mínimo, 60 dias. Reações adversas incluem desde sintomas leves a mais importantes. Sintomas leves, como rash

cutâneo e dermatites, respondem bem a antihistamínico. Contudo, com a presença de supressão da medula óssea e neuropatia periférica, a medicação deverá ser suspensa. Além disso, em pacientes diagnosticados com cardiomiopatia moderada ou severa, esse fármaco não mostrou eficácia na redução do risco de mortalidade (BERMUDEZ, 2015; FILIGHEDDU *et al.*, 2017; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

O Nifurtimox geralmente é utilizado como segunda linha de tratamento e apresenta efeitos adversos mais severos do que o Benzonidazol, sendo os mais comuns: anorexia, perda de peso, febre, rash, perturbações do sistema nervoso e doenças gastrointestinais, além de apresentar maior risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em relação ao derivado nitroimidazólico. Desse modo, grande parte dos pacientes desiste da terapia. O Nifurtimox é a opção terapêutica quando o Benzonidazol não for adequadamente tolerado (BERMUDEZ, 2015; BERN, 2015; DIAS *et al.*, 2016; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018; MARTINEZ *et al.*, 2019).

Mesmo sem evidências precisas de teratogenicidade, a falta de informações sobre segurança fetal faz com que ambas as drogas não sejam indicadas para gestantes. Em casos de infecção aguda ou reativação, deve-se avaliar a relação risco-benefício do uso do medicamento (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Em pacientes com comorbidades associadas, o tratamento deve ser individualizado e cauteloso. O percentual e a comprovação de cura, por sua vez, dependem de fatores como a fase e o tempo de duração da doença, a idade do paciente, exames utilizados para a avaliação da eficácia do tratamento, o seguimento pós-tratamento, as condições associadas e a susceptibilidade da cepa de *T. cruzi* aos medicamentos antiparasitários. Atualmente, o critério de cura consiste na reversão para resultados negativos em testes sorológicos (DIAS *et al.*, 2016; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA E DAS COMORBIDADES ASSOCIADAS

Uma vez que a terapia antiparasitária estabelecida em pacientes com cardiomiopatia chagásica não demonstrou redução da deterioração cardíaca em ensaios clínicos, o tratamento da IC, das arritmias e da miocardiopatia se tornou a principal estratégia terapêutica para conter a evolução da doença (BOCCHI *et al.*,

2017; STEIN *et al.*, 2018). Dessa forma, os fármacos recomendados para pacientes portadores de IC são: diuréticos, inibidores de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA), inibidores duplos (sacubitril-valsartan), beta-bloqueadores (BB) ou antagonistas do receptor mineralocorticoide (ARMs). Muitos desses medicamentos demonstram impactos positivos na morbidade e na mortalidade dos pacientes (CURSACK *et al.*, 2019).

Os diuréticos, particularmente a furosemida, podem ser utilizados em pacientes sintomáticos, uma vez que atenuam os sintomas de congestão sistêmica e pulmonar e a melhoria da qualidade de vida desses pacientes. Contudo, não há evidência de impacto na mortalidade (BETESTTI, 2016; CURSACK *et al.*, 2019).

Além disso, um estudo mostrou que o uso de IECA (Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina) em pacientes com cardiomiopatia chagásica demonstrou melhora da função diastólica e redução da disfunção miocárdica, refletindo na diminuição da morbimortalidade. Fármacos BRA's, assim como sacubitril-valsartana, mostraram eficácia semelhante (BOCCHI *et al.*, 2017).

Portadores de ICC que receberam b-bloqueadores, como metoprolol e carvedidol, apresentaram maior sobrevida em comparação àqueles que não receberam, uma vez que esses medicamentos resultam em melhora da fração de ejeção (BOCCHI *et al.*, 2017). Todavia, seu uso deve ser constantemente monitorado por conta dos riscos de bradiarritmias e alteração na condução atrioventricular (BERN, 2015; CURSACK *et al.*, 2019).

Um estudo demonstrou melhora do perfil arritmico de indivíduos chagásicos com redução das chances de síndrome da morte arritmica súbita a partir do uso de amiodarona, sendo sua utilização muito indicada para o tratamento dos distúrbios de condução da miocardiopatia chagásica (PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Uma vez que todos os pacientes com Doença de Chagas devem ter a função cardíaca avaliada na presença ou não de sintomas, a avaliação inicial inclui ECG para diagnóstico de anomalias de condução, ecocardiograma para análise de alterações funcionais e/ou estruturais, além da propedêutica complementar de acordo com cada indicação clínica. Em caso de anomalias de condução avançadas, arritmias graves e sintomatologia importante apesar do tratamento farmacológico, deve ser estudada a possibilidade de implante de marcapasso e terapia de resincronização (CURIMBABA *et al.*, 2016; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018).

Em casos ainda mais graves, como na cardiomiopatia chagásica terminal, o

transplante cardíaco é uma alternativa, sendo os pacientes que apresentam risco de mortalidade anual em torno de 75% ou mais os maiores candidatos (RAMALHO *et al.*, 2017; PÉREZ-MOLINA; MOLINA, 2018). A sobrevida após um e dez anos do transplante chega a 71% e 46%, respectivamente, sendo melhor do que a sobrevida de pacientes submetidos ao procedimento por outros motivos (SANTOS; FALCÃO *et al.*, 2019).

Conclusão

Considerada uma doença negligenciada, a Doença de Chagas apresenta significativo impacto na morbimortalidade do indivíduo acometido. A epidemiologia dessa afecção tem sofrido alterações com o passar do tempo, principalmente em relação a sua transmissão. Após as medidas de vigilância e cuidado, houve a redução de casos de infectados via vetorial e um aumento significativo na transmissão por via oral, devido ao consumo de alimentos contaminados. O aumento de casos em países não-endêmicos tem tornado a doença um problema de saúde pública mundial. Contudo, ainda há maior prevalência da doença em populações negligenciadas e de menor poder socioeconômico.

Na fase aguda, há eficácia no tratamento com antiparasitários, não tendo sido encontrados benefícios relevantes nas formas crônicas. Cerca de 30% dos pacientes chagásicos evoluem para a Cardiopatia Chagásica Crônica (CCC), levando a arritmias e insuficiência cardíaca. As disfunções decorrentes da progressão da doença costumam apresentar boa resposta à terapia medicamentosa também utilizada em outras cardiomiopatias, demonstrando, dessa forma, a importância de um tratamento e seguimento individualizado para cada paciente.

Ressalta-se a relevância que a ciência brasileira desempenhou – e ainda desempenha – no entendimento dessa doença, que é pouco estudada em países desenvolvidos. Diante disso, entende-se a importância da manutenção das medidas sanitárias do país, a fim de controlar os casos e, principalmente, reduzir a transmissão oral. Do mesmo modo, a notificação dos casos suspeitos deve ser incentivada nos serviços de saúde, assim como os quadros crônicos e casos identificados nos bancos de sangue. Por fim, a prevenção, identificação e manejo adequado trazem resultados positivos ao paciente chagásico.

CHAGAS DISEASE AND CHRONIC CHAGAS HEART DISEASE: literature review

Abstract

Introduction: Chagas disease (CD) is an anthroponosis caused by the protozoan *Trypanosoma cruzi*. Its transmission occurs by the contact with feces of the vector and through food contaminated by the protozoan. The chronic form generates multisystemic effects, with cardiomyopathy being a relevant complication. In the acute phase, the treatment is via antiparasitic drugs. In the chronic phase with cardiac involvement, specific medications and intensive circulatory support measures are included. **Objective:** to review the literature on Chagas disease and its main complication: Chagas cardiomyopathy. **Method:** literature review on Chagas disease and cardiomyopathy. Library books and articles in databases were consulted, such as SciELO, PubMed, LILACs, comprising most articles preferred from 2015 to 2021, with qualis between A1 and B2. **Development:** considered as a neglected tropical disease, CD is evident in Latin America as an endemic disease. However, there has been a considerable change in the epidemiology, with an increase of cases in non-endemic countries. Currently, the main route of human infection is oral transmission. Chronic Chagas cardiomyopathy (CCC) has a significant mortality rate. The pathogenesis of CCC is still under discussion, but the persistence of the parasite seems to be critical in the disease's progression. The main drugs for treating CD are Nifurtimox and Benznidazol. A more comprehensive therapeutic strategy is necessary as it evolves, like the use of antihypertensives and antiarrhythmics. In the presence of conduction disorders and severe functional impairment, implantable electronic cardiac devices and even heart transplantation are alternatives. **Conclusion:** CD is a tropical disease with higher prevalence in neglected and socioeconomically disadvantaged populations. With surveillance and care measures, changes in epidemiology have occurred, with a reduction in vector transmission and an increase in transmission through contaminated food. The use of antiparasitic drugs proves to be effective in the acute phase of the disease, unlike in the chronic forms. Therefore, prevention is still the best strategy for reducing morbidity and mortality.

Keywords: Chagas myocarditis. Chagas cardiomyopathy. Cardiovascular trypanosomiasis.

Referências

ANTUNES, A. F.; MADURO, S. G.; PEREIRA, B. V. M.; BARBOSA, M. G. V.; GUERRA, J. A. O.; FERREIRA, J. M. B. B. Cardiopatia Crônica após Tratamento de Doença de Chagas Aguda Oral. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Manaus, v. 107, ed. 2, p. 184 - 186, 2015.

ARAÚJO, E. F.; CHAMLIAN, E. G.; PERONI, A. P.; PEREIRA, W. P.; GANDRA, S. M. A.; RIVETTI, L. A. Cardiac resynchronization therapy in patients with chronic Chagas cardiomyopathy: long-term follow up. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 31-6, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbccv/v29n1/0102-7638-rbccv-29-01-0031.pdf>>. Acesso em: 12 maio 2020.

BERMUDEZ, J.; DAVIS, C.; SIMONAZZI, A.; REAL, J. P.; PALMA, S. Current drug therapy and pharmaceutical challenges for Chagas Disease. **Acta Tropica**, v. 15, p. 30194-7, 2015.

BERN, C. Chagas' Disease. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 373, p. 456- 466, 2015. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1410150>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

BERN, C.; MESSENGER, L. A.; WHITMAN, J. D.; MAGUIRE, J. H. Chagas Disease in the United States: A Public Health Approach. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, p. 1-42, 2020.

BETESTTI, R. B. Cardiomiopatia Chagásica Crônica: Diagnóstico e Tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**. São Paulo, v. 26, n. 4, p. 246-252, 2016.

BOCCHI, E. A.; BESTETTI, R. B.; SCANAVACCA, M. I.; NETO, E. C.; ISSA, V. S. Chronic Chagas Heart Disease management: from etiology to cardiomyopathy treatment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 70, n. 12, p. 1510-24, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas, v. 51, p. 1-43, 2020. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/boletins-epidemiologicos>>. Acesso em: 15 abr. 2021.

CARVALHO, N. B.; ATALA, M. M.; LEITE, R. M.; YASUDA, M. A. S. **Manual de atendimento a pacientes com Doença de Chagas**: atenção básica. São Paulo, Ed. Faculdade de Medicina da USP, 2015.

CAVALCANTI, M. A. F.; NASCIMENTO, E. G. C.; ALCHIERI, J. C.; ANDRADE, C. M. Manifestations and strategies of coping with Chagas Disease that interfere in the quality of life of the individual: a systematic review. **Revista Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 1405 - 1416, 2019.

COURA, J. R. The main sceneries of Chagas disease transmission. The vectors, blood and oral transmissions - A comprehensive review. **Memórias do Instituto**

Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 110, n. 3, p. 277-282, 2015.

CURIMBABA, J.; PIMENTA, J.; VALENTE, N. Abordagem das Arritmias na Doença de Chagas Crônica. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 253-260, 2016.

CURSACK, G.; MAIDANA, G.; MANFREDI, C.; HUERTA, C. M.; CANELLA, J. P. C.; BLANCHET, M. J. *et al.* Insuficiência cardíaca em miocardiopatia chagásica crônica. **Revista Especializada em Insuficiência Cardíaca, cardiometabolismo e hipertension pulmonar**, v. 1, n. 14, p. 12-33, 2019. Disponível em: <<http://www.insuficienciacardiaca.org12CHAGAS.pdf>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JUNIOR, A. N.; GONTIJO, E. D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI- YASUDA, M. A.; COURA, J. R. *et al.* Brazilian Consensus on Chagas Disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 49, supl.1, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822016000700003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 jul. 2020.

FILIGHEDDU, M. T.; GÓRGOLAS, M.; RAMOS, J. M. Orally-transmitted Chagas disease, **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 46, n. 3, p. 125-132, 2017.

GUARNER, J. Chagas disease as example of a reemerging parasite. **Seminars in Diagnostic Pathology**, Estados Unidos, v. 36, p. 164-169, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0740257019300401>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

HIGUCHI, M. L. Forma cardíaca: Aspectos anátomopatológico nas diferentes formas clínicas da infecção humana. **Fiocruz**, 2017. Disponível em: <<http://chagas.fiocruz.br/patologia/#cardiaca>>. Acesso em: 14 abr. 2021.

IMPROTA-CARIA; A. C.; ARAS JÚNIOR, R. Treinamento com exercício físico e Doença de Chagas: função potencial dos microRNAs. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 117(1), p. 132-141, 2021.

LAMOUNIER, J. A.; SANTIAGO, L. B. Doença maternas infecciosas e amamentação. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Rio de Janeiro, 2019.

LAZZARI, C. R. Biologia e Comportamento: vetores da doença de chagas no Brasil. **Sociedade Brasileira de Zoologia**, Curitiba, p. 64-74, 2014.

MARTINEZ, F.; PERNA, E.; PERRONE, S. V.; LIPRANDI, A. S. Chagas Disease and Heart Failure: An Expanding Issue Worldwide. **European Cardiology Review**, Buenos Aires, v. 14, n. 2, p. 82-88, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659042/>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

MORETTI, M. A.; MOREIRA, L. F. P.; BARRETO-FILHO, J. A.; EVORA, P. R. B.; LEMOS, P. A.; LOPES, A. A. *et al.* I Latin American Guideline for the Diagnosis and Treatment of Chagas' Heart Disease. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio

de Janeiro, v. 97, n. 2, p. 2-5, 2011.

MORILLO, C. A.; MARIN-NETO, J. A.; ALVARO, A.; SOSA-ESTANI, S.; RASSI JUNIOR, A.; ROSAS, F. *et al.* Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **The New England Journal of Medicine**, Massachusetts, v. 373, n. 14, p. 373, 2015.

NUNES, M. C. P.; BEATON, A.; ACQUATELLA, H.; BERN, C.; BOLGER, A. F.; ECHEVERRIA, L. E. *et al.* Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management. **Journal of the American Heart Association**, v. 138, ed. 12, e169-209, 2018.

NUNES, M. C. P.; WISTREMUNDO, D.; MORILLO, C. A.; ENCINA, J. J.; RIBEIRO, L. A. Chagas Disease: An Overview of Clinical and Epidemiological Aspects. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 62, n. 9, 2013.

ORTIZ, J. V.; PEREIRA, B. V. M.; COUCEIRO, K. N.; SILVA, M. R. H. S.; DORIA, S. S.; SILVA, P. R. L. *et al.* Avaliação cardíaca na fase aguda da doença de chagas com evolução pós-tratamento em pacientes atendidos no estado do Amazonas, Brasil. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 3, n. 112, p. 240-246, 2019.

PEREZ-ANTON, E.; EGUI, A.; THOMASA, M. C.; SIMÓN, M.; SEGOVIAB, M.; LÓPEZA, M. C. Immunological exhaustion and functional profile of CD8+ T lymphocytes as cellular biomarkers of therapeutic efficacy in chronic Chagas disease patients Elena Pérez-A. **Acta Tropica**, Granada, v. 202, 2020. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X19309271?via%3Dihub>>. Acesso em: 27 ago. 2020.

PÉREZ-MOLINA, J.; MOLINA, I. Chagas Disease. **The Lancet**, Madrid, v. 391, p. 82-94, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28673423/>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

RAMALHO, A. R.; PRIETO, D.; FRANCO, F. J.; ANTUNES, M. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Espanha, v. 36, n. 11, p. 871.e1 a 871.e4, 2017.

ROJAS, L. Z.; GLISIC, M.; PLETSCH-BORBA, L.; ECHEVERRIA, L. E.; BRAMER, W. M.; BANO, A. *et al.* Electrocardiographic abnormalities in Chagas disease in the general population: A systematic review and meta-analysis. **PLOS: Neglected Tropical Disease**, Italy, 2018.

SÁ, V. M.; VICENTE, M. C. S. P.; ARAÚJO, G. M. N.; CHAMBELA, M. C.; ROCHA, R. O. Aspectos Clínicos e Tratamento Adjuvante Na Cardiomiopatia Chagásica. **SEMIOSES: Inovação, desenvolvimento esustentabilidade**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 4, p. 111-127, 2018.

SALES JÚNIOR, P. A.; MOLINA, I.; MURTA, S. M. F.; SÁNCHEZ-MONTALVÁ, A.; SALVADOR, F.; CÔRREA-OLIVEIRA, R. *et al.* Experimental and Clinical Treatment of Chagas Disease: A Review. **American Journal of Tropical Medicine and**

Hygiene, v. 97, n. 5, p. 1289-1303, 2017.

SANTOS, E.; FALCÃO, L. M. Chagas cardiomyopathy and heart failure: from epidemiology to treatment. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 5, n. 39, p. 279-289, 2019.

SANTOS, E. F.; SILVA, A. A. O.; LEONY, L. M.; FREITAS, N. E. M.; DALTRO, R. T.; REGIS-SILVA, C. G. *et al.* Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A Nationwide spatiotemporal analysis. **Plos Neglected Tropical Diseases**, 2020. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008445>>. Acesso em: 09 set. 2021.

SCHMIDT, A.; PAZIN-FILHO, A.; MARIN-NETO, J. A.; MACIEL, B. C. Epidemiologia no Século XXI e Aspectos Clínicos da Doença de Chagas Crônica. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 230-234, 2016.

SOUZA, D. S.; POVOA, R. M. S. Aspectos epidemiológicos e clínicos da doença de chagas de chagas aguda no Brasil e na América Latina. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo**, v. 26, n. 4, p. 200-9, 2016.

STEIN, C.; MIGLIAVACA, C. B., COLPANI, V.; ROSA, P. R.; SGANZERIA, D.; GIORDANI, N. E. *et al.* Amiodarona para arritmia em pacientes com doença de Chagas: uma revisão sistemática e meta-análise de dados individuais de pacientes. **PLoS Neglected Tropical Disease**. v. 12, n. 8, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006742>>. Acesso em: 05 jul. 2020.

VELASCO, A.; MORILLO, C. A. Chagas heart disease: a contemporary review. **Journal of Nuclear Cardiology**, v. 2, n. 27, p. 445-451, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022404/>>. Acesso em: 14 abr 2021.

VIGLIANO, C.; CHAO, C.; LEONE, J. L. Chagas disease: Historic perspective. **Molecular Basis of Disease**, UK, v. 1866, n. 5, p. 15-25, 2020.

Quadro 1 - Lista das revistas científicas utilizadas no artigo com as respectivas classificações.

LISTA DOS PERIÓDICOS	QUALIS/FATOR DE IMPACTO
ACTA TROPICA	B1
ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA	B2
CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS	FI – 16.408
CURRENT OPINION IN PULMONARY MEDICINE	A2
EUROPEAN CARDIOLOGY REVIEW	FI – 2.98
JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	B1
JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	A1
JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION	FI – 4.605
MANUAL DE ATENDIMENTO A PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS	ISBN 978-85-98483-00-9
MEDICINA CLÍNICA	B2
MEMÓRIA DO INSTITUTO OSWALDO CRUZ	B1
MOLECULAR BASIS OF DISEASE	A1
PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES	A2
REVISTA BRASILEIRA DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR	B3
REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA	B3
REVISTA ESPECIALIZADA EN INSUFICIENCIA CARDIACA, CARDIOMETABOLISMO E HIPERTENSION PULMONAR	B4
REVISTA DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL	B3
REVISTA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO	B5
REVISTA PORTUGUESA DE CARDIOLOGIA	B2
SEMINARS IN DIAGNOSTIC PATHOLOGY	B1
SEMIOSES: INOVAÇÃO, DESENVOLVIMENTO E SUSTENTABILIDADE	B4
SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA	FI – 1.6
SOCIEDADE BRASILEIRA DE ZOOLOGIA	FI – 0.7
THE AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE	B1
THE LANCET	A1
THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE	A1
THORACIC SURGERY CLINICS	A3