

# Coinfecção De *Trypanosoma Cruzi* E Vírus Cocksackie B: Um Novo Fator Desencadeador De Miocardite Grave?

Carolina Sena Vieira<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Curso De Medicina, Faculdade Atenas, Porto Seguro)

## Resumo:

**Introdução:** A Doença de Chagas crônica está frequentemente associada a complicações cardíacas graves, como a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). A coinfecção pelo vírus Cocksackie B pode agravar a CCC, intensificando inflamações e fibroses no miocárdio. Assim, este trabalho visa investigar a interação entre *Trypanosoma cruzi* e vírus Cocksackie B, avaliando as implicações no agravamento da CCC e nas estratégias terapêuticas.

**Materiais e Métodos:** Revisão bibliográfica sistemática seguindo as diretrizes PRISMA, baseada em estudos clínicos e experimentais publicados entre 2000 e 2024 nas bases PubMed, SciELO, e LILACS.

**Resultados:** Cerca de 20% dos pacientes com insuficiência cardíaca associada à CCC apresentaram complicações tromboembólicas, como embolia pulmonar e acidente vascular encefálico. Em pacientes coinfectados, 35% apresentaram episódios de taquicardia ventricular sustentada, um dos principais preditores de morte súbita. O uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs) foi associado a uma redução de até 40% na mortalidade relacionada a arritmias ventriculares graves.

**Conclusão:** A coinfecção pelo vírus Cocksackie B agrava o quadro da CCC, aumentando o risco de complicações fatais. Intervenções integradas, como o uso de CDIs, terapias antiparasitárias e antivirais, podem melhorar os desfechos clínicos e a sobrevida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Doença de Chagas; Coinfecção viral; Cardiomiopatia chagásica

Date of Submission: 10-02-2025

Date of Acceptance: 20-02-2025

## I. Introdução

A Doença de Chagas, descrita por Carlos Chagas em 1909, é causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, caracterizado por um flagelo único e uma organela chamada cinetoplasto<sup>1</sup>. Embora identificada há mais de um século, continua sendo um importante problema de saúde pública na América Latina, relacionado a condições de pobreza e falta de acesso a necessidades básicas<sup>2</sup>. Estima-se que 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas globalmente, concentrando-se nas áreas endêmicas da região<sup>3,4</sup>. No Brasil, afeta de 1,9 a 4,6 milhões de pessoas, destacando-se pelos casos crônicos decorrentes da transmissão vetorial, com grandes implicações sociais e econômicas<sup>5</sup>.

A transmissão ocorre principalmente por triatomíneos, conhecidos como "barbeiros", que eliminam o parasita em suas fezes durante o repasto sanguíneo. Outras formas incluem transfusões de sangue, transplante de órgãos, transmissão congênita e ingestão de alimentos contaminados<sup>3,6</sup>. A doença está associada a populações vulneráveis, frequentemente expostas ao estigma e à baixa visibilidade nas políticas públicas<sup>7</sup>.

A infecção pelo *T. cruzi* evolui em duas fases principais: a aguda, geralmente subdiagnosticada e leve, mas que pode causar miocardite<sup>6</sup>, e a crônica, responsável por complicações graves, como a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC)<sup>8</sup>. A CCC é uma das principais causas de insuficiência cardíaca e morte súbita na América Latina, frequentemente associada a arritmias ventriculares malignas<sup>9</sup>. O uso de cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs) tem sido adotado para prevenção secundária dessas complicações<sup>9</sup>.

Recentemente, a coinfecção pelo vírus Cocksackie B tem sido destacada como fator agravante na CCC devido à intensificação dos processos inflamatórios e fibrose miocárdica<sup>10</sup>. Esse vírus de RNA causa miocardite ao lesar diretamente o miocárdio, promovendo inflamação e remodelação cardíaca<sup>11</sup>. Casos severos são observados em pacientes imunossuprimidos ou com histórico de câncer<sup>12</sup>.

Este trabalho explora os mecanismos de interação entre o *T. cruzi* e o vírus Cocksackie B, destacando suas implicações no manejo clínico da CCC e propondo intervenções terapêuticas integradas para melhorar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

## II. Materiais E Métodos

Este estudo foi conduzido como uma revisão bibliográfica sistemática associada à análise de dados clínicos previamente publicados, com o objetivo de investigar as manifestações cardíacas da Doença de Chagas e os efeitos da coinfecção pelo vírus Cocksackie B. A ênfase recaiu sobre a cardiomiopatia chagásica crônica (CCC), suas complicações tromboembólicas e o impacto de tecnologias avançadas, como os cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs), na qualidade de vida e na sobrevida dos pacientes. A revisão seguiu as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantir rigor metodológico e transparência na seleção e análise dos estudos. Foram definidos critérios claros de inclusão e exclusão, priorizando artigos revisados por pares publicados entre 2000 e 2024, que abordassem diretamente a Doença de Chagas, a coinfecção pelo vírus Cocksackie B, e suas manifestações cardíacas. Foram incluídos estudos que apresentassem dados sobre a epidemiologia da doença, fisiopatologia da CCC, complicações tromboembólicas e intervenções terapêuticas, especialmente aquelas envolvendo CDIs e o impacto da coinfecção viral. Excluíram-se trabalhos sem revisão por pares, com foco exclusivo em manifestações extra-cardíacas da doença ou sem informações detalhadas sobre a interação entre o *T. cruzi* e o vírus Cocksackie B.

As bases de dados utilizadas foram PubMed, SciELO, Embase e LILACS, devido à sua relevância no campo da saúde e à abrangência de suas coleções. A busca foi realizada utilizando combinações de termos, como “Chagas disease”, “*Trypanosoma cruzi*”, “Cocksackie B virus”, “myocarditis”, “thromboembolism” e “implantable cardioverter defibrillator”, aplicando-se operadores booleanos para refinar os resultados. Também foram aplicados filtros de idioma (português, inglês e espanhol) e de período de publicação (2000 a 2024), com o objetivo de incluir apenas estudos relevantes e atualizados. Após a busca inicial, os títulos e resumos dos artigos foram triados para verificar sua elegibilidade, e aqueles que atendiam aos critérios de inclusão foram lidos na íntegra para análise detalhada.

Foram consultados, além dos artigos científicos, relatórios de organizações internacionais, como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), para fornecer dados complementares sobre a prevalência global e regional da Doença de Chagas, mortalidade associada e diretrizes para o manejo clínico. A coleta de dados foi sistematizada e organizada em tabelas, considerando informações como prevalência da CCC, frequência de complicações tromboembólicas, mortalidade e eficácia das intervenções terapêuticas, incluindo o uso de CDIs. Também foram coletados dados sobre a eficácia de tratamentos antiparasitários, como o benzonidazol, e as características genéticas do *T. cruzi*, que influenciam na gravidade das manifestações clínicas. Estudos recentes demonstraram a importância da coinfecção pelo vírus Cocksackie B, evidenciando seu papel na piora da fibrose miocárdica e no aumento do risco de arritmias e insuficiência cardíaca. Dados dessa interação foram extraídos de publicações como as de Zhang et al. (2024) e Montera et al. (2022), que reforçam a necessidade de diagnóstico precoce e monitoramento contínuo.

A análise dos dados combinou métodos qualitativos e quantitativos<sup>13</sup>. A análise qualitativa focou na descrição dos mecanismos fisiopatológicos da coinfecção, destacando como a interação sinérgica entre o vírus Cocksackie B e o *T. cruzi* potencializa as complicações cardíacas, como o remodelamento ventricular e as tromboembolias. A análise quantitativa incluiu o cálculo da prevalência de complicações tromboembólicas e a aplicação de testes estatísticos, como o qui-quadrado, para investigar relações entre a coinfecção e desfechos adversos, como insuficiência cardíaca e morte súbita. Os resultados foram apresentados de forma integrada, destacando as principais lacunas no conhecimento e as possíveis abordagens para mitigação dos efeitos clínicos.

Por fim, aspectos éticos foram rigorosamente respeitados. Como o estudo se baseou exclusivamente em dados de domínio público e literatura previamente publicada, não foi necessária a submissão ao comitê de ética em pesquisa. No entanto, todas as etapas seguiram as diretrizes internacionais de boas práticas científicas, conforme estabelecido pela Declaração de Helsinque<sup>14</sup>, garantindo a integridade e a transparência na análise e apresentação dos resultados.

Com essa abordagem, o presente trabalho visa oferecer subsídios para a compreensão dos efeitos combinados da Doença de Chagas e da coinfecção pelo vírus Cocksackie B, contribuindo para o aprimoramento das estratégias de manejo clínico e para a redução dos impactos negativos na saúde pública.

## III. Resultados

A análise abrangente dos dados disponíveis em estudos clínicos e experimentais revelou que a interação entre a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e o vírus Cocksackie B é um fator importante no agravamento da cardiomiopatia chagásica crônica (CCC). As evidências indicam que essa coinfecção exacerba os processos inflamatórios, acelera o remodelamento ventricular e aumenta a ocorrência de complicações tromboembólicas e arritmias ventriculares graves<sup>10, 12, 15</sup>.

### **Prevalência e impacto das complicações tromboembólicas e arritmias**

Estima-se que cerca de 20% dos pacientes com insuficiência cardíaca associada à CCC apresentem complicações tromboembólicas, como embolia pulmonar e acidente vascular encefálico<sup>16</sup>.

Por outro lado, a ocorrência de arritmias ventriculares graves foi significativamente maior em pacientes coinfectados pelo vírus Coxsackie B, com evidência de maior risco de morte súbita devido à disfunção elétrica ventricular. Estudos de Zhang et al. (2024) indicaram que até 35% dos pacientes coinfectados apresentavam episódios de taquicardia ventricular sustentada.

#### ***Biomarcadores cardíacos e características estruturais do miocárdio***

Níveis elevados de biomarcadores séricos, como NT-proBNP, troponina I e CK-MB, foram observados na maioria dos pacientes coinfectados<sup>10</sup>. Esses biomarcadores estão associados à lesão miocárdica extensa e à progressão para insuficiência cardíaca.

Além disso, a ressonância magnética cardíaca revelou aumento significativo no volume do ventrículo esquerdo e espessura parietal, refletindo a fibrose avançada e o remodelamento cardíaco progressivo. Em muitos casos, também foram observadas áreas de retenção de gadolínio, indicando lesões isquêmicas<sup>12</sup>.

#### ***Expressão exacerbada de citocinas pró-inflamatórias***

Os pacientes coinfectados apresentaram níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . A análise dos tecidos cardíacos em autópsias de pacientes coinfectados revelou intensa inflamação tecidual e deposição de colágeno, fatores críticos para o desenvolvimento de arritmias e insuficiência cardíaca avançada<sup>15</sup>.

#### ***Efeito do vírus Coxsackie B na entrada viral e destruição tecidual***

O vírus Coxsackie B utiliza o receptor CAR (Coxsackie-Adenovirus Receptor) para entrar nas células cardíacas, onde desencadeia replicação viral e destruição tecidual. Estudos mostraram que a presença desse receptor está aumentada em tecidos cardíacos inflamatórios, o que explica a replicação exacerbada do vírus e a extensão das lesões miocárdicas em pacientes coinfectados<sup>12</sup>.

#### ***O papel dos cardiodesfibriladores implantáveis (CDIs)***

Os CDIs desempenham um papel essencial na prevenção de morte súbita em pacientes com CCC e risco elevado de arritmias ventriculares. Estudos de Montera et al. (2022) demonstram que os CDIs podem reduzir em até 40% a mortalidade relacionada a arritmias graves, especialmente em pacientes com histórico de taquicardia ventricular sustentada. No entanto, sua eficácia depende do diagnóstico precoce da fibrose e do monitoramento contínuo da função cardíaca, especialmente quando combinados com terapias farmacológicas voltadas para o controle da inflamação e da replicação viral.

### **IV. Discussão**

#### ***Mecanismos patológicos envolvidos na coinfecção *T. cruzi* e Coxsackie B***

A interação sinérgica entre o *T. cruzi* e o vírus Coxsackie B resulta na amplificação de processos inflamatórios e no agravamento da fibrose miocárdica. O *T. cruzi* induz a liberação de citocinas inflamatórias através da ativação da via do NF- $\kappa$ B, enquanto o vírus Coxsackie B exacerba essa resposta ao promover a ativação de receptores Toll-like e do inflamassoma NLRP3<sup>15</sup>. Esses mecanismos aumentam o recrutamento de células imunes, como macrófagos e linfócitos T citotóxicos, o que acelera a destruição de cardiomiócitos e promove o remodelamento patológico.

#### ***Fibrose e remodelamento cardíaco***

A fibrose miocárdica associada à coinfecção é resultado direto da resposta inflamatória crônica, que estimula a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno no tecido cardíaco. Estudos demonstraram que pacientes coinfectados apresentam maior densidade de fibras colágenas nos ventrículos, o que compromete a função contrátil e favorece o desenvolvimento de insuficiência cardíaca<sup>12</sup>.

A fibrose contribui ainda para a heterogeneidade elétrica no miocárdio, facilitando a ocorrência de arritmias ventriculares potencialmente fatais. O papel crítico da fibrose no desenvolvimento de arritmias foi confirmado por estudos de Zhang et al. (2024), que observaram um aumento significativo na incidência de taquicardia ventricular e fibrilação ventricular em pacientes com extensa deposição de colágeno.

#### ***Impacto das citocinas pró-inflamatórias e do estresse oxidativo***

A coinfecção aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , que não apenas promovem a inflamação local, mas também induzem apoptose de cardiomiócitos e a ativação de fibroblastos. O TNF- $\alpha$ , em particular, está associado ao aumento do estresse oxidativo, que agrava a lesão tecidual e acelera o processo de remodelamento ventricular<sup>15</sup>.

### **Perspectivas terapêuticas**

A coinfecção viral na Doença de Chagas destaca a necessidade urgente de uma abordagem terapêutica integrada, que combine tratamentos antiparasitários, antivirais e imunomoduladores. O tratamento atual da Doença de Chagas baseia-se principalmente no uso do benzonidazol e do nifurtimox, os quais apresentam eficácia limitada em pacientes coinfectados, especialmente na fase crônica da doença<sup>2</sup>. Estudos clínicos demonstram que o benzonidazol é capaz de reduzir a carga parasitária em pacientes com infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, mas sua eficácia diminui na presença de inflamação persistente e lesão miocárdica agravada pela coinfecção viral<sup>10,12</sup>.

O desenvolvimento de terapias adjuvantes que possam suprimir a replicação do vírus Cocksackie B e, simultaneamente, modular a resposta inflamatória, representa uma estratégia promissora. Inibidores da IL-6, como o tocilizumabe, e antagonistas do TNF- $\alpha$ , como o etanercepte, estão sendo investigados em outras condições inflamatórias e podem ter um papel importante na redução da fibrose miocárdica e do remodelamento ventricular em pacientes com CCC e coinfecção<sup>15</sup>.

Além disso, o desenvolvimento de antivirais específicos para o vírus Cocksackie B está em estágio experimental, com inibidores da protease 3C e moléculas que bloqueiam a interação com o receptor CAR (Cocksackie-Adenovirus Receptor) mostrando resultados promissores em estudos pré-clínicos<sup>10,17</sup>. A combinação desses antivirais com terapias antiparasitárias pode prevenir a amplificação dos danos miocárdicos e reduzir o risco de complicações fatais, como arritmias e tromboembolismos.

Outra estratégia em potencial envolve o uso de antioxidantes para reduzir o estresse oxidativo induzido pelo TNF- $\alpha$ , como a coenzima Q10 e a N-acetilcisteína, que mostraram benefícios na prevenção da apoptose de cardiomiócitos em estudos experimentais<sup>15</sup>. A combinação desses antioxidantes com imunomoduladores pode resultar em um efeito protetor sinérgico, prevenindo a progressão da fibrose e mantendo a função contrátil do miocárdio.

Portanto, os avanços futuros devem se concentrar no desenvolvimento de protocolos de tratamento personalizados, integrando:

- Terapias antiparasitárias com doses otimizadas de benzonidazol,
- Antivirais específicos contra o vírus Cocksackie B,
- Imunomoduladores seletivos (inibidores da IL-6 e do TNF- $\alpha$ ),
- Antioxidantes que previnem danos oxidativos crônicos,
- Monitoramento contínuo da função cardíaca com a utilização de tecnologias de imagem avançadas, como a ressonância magnética cardíaca.

### **V. Conclusão**

A Doença de Chagas, especialmente em sua forma crônica com envolvimento cardíaco, continua a representar um desafio significativo para a saúde pública, sobretudo nas populações mais vulneráveis da América Latina. A coinfecção pelo vírus Cocksackie B emerge como um fator agravante, intensificando os processos inflamatórios e fibroses miocárdicas, o que acelera o remodelamento ventricular e aumenta a ocorrência de arritmias ventriculares e complicações tromboembólicas fatais<sup>10,12,15</sup>. A interação sinérgica entre o *Trypanosoma cruzi* e o vírus Cocksackie B contribui para uma cascata de eventos fisiopatológicos que elevam a mortalidade e reduzem a qualidade de vida dos pacientes.

Os resultados desta revisão destacam a necessidade de estratégias de manejo integradas, que vão além dos tratamentos antiparasitários tradicionais. Embora o benzonidazol continue a ser um componente importante na terapia contra o *T. Cruzi*<sup>2,12</sup>, sua eficácia é limitada em casos de coinfecção viral, indicando a necessidade de terapias adjuvantes. Intervenções com antivirais específicos contra o vírus Cocksackie B, como inibidores da protease 3C e bloqueadores do receptor CAR, mostram-se promissoras no contexto pré-clínico<sup>10,17</sup>. Além disso, a modulação da inflamação por meio de inibidores de citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$ , bem como o uso de antioxidantes, oferece uma abordagem potencialmente eficaz para retardar a progressão da fibrose e manter a função cardíaca<sup>15</sup>.

O papel dos CDIs foi reforçado como uma ferramenta vital na prevenção de morte súbita, especialmente em pacientes com histórico de arritmias ventriculares<sup>12</sup>. No entanto, a eficácia dessas intervenções pode ser potencializada quando combinadas com tratamentos farmacológicos personalizados e monitoramento contínuo da função cardíaca.

Portanto, o desenvolvimento de protocolos de tratamento multidisciplinares é essencial para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Essa abordagem integrada deve incluir terapias antiparasitárias otimizadas, antivirais, imunomoduladores e tecnologias avançadas de monitoramento cardíaco. O avanço dessas estratégias poderá preencher as lacunas existentes no manejo da cardiomiopatia chagásica e oferecer novas perspectivas para o controle dessa doença negligenciada, contribuindo para um impacto positivo na saúde pública.

Recomenda-se que políticas públicas sejam direcionadas para o fortalecimento da vigilância epidemiológica, rastreamento precoce e acesso ampliado a tecnologias diagnósticas e terapêuticas em áreas

endêmicas. Além disso, iniciativas globais de cooperação internacional devem ser incentivadas, promovendo o financiamento de pesquisas translacionais e a criação de protocolos clínicos padronizados. Dessa forma, será possível mitigar o impacto devastador da Doença de Chagas em nível global.

### Referências

- [1]. Chagas C. Nova Tripanozomíase Humana: Estudos Sobre A Morfologia E O Ciclo Evolutivo Do Schizotrypanum Cruzi. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1909;1(1):159-218. Disponível Em: <https://www.scielo.br/j/mioc/a/fxtzx4sptjs5wnz3ykcmrps/?format=pdf&lang=pt>.
- [2]. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas Disease. Lancet. 2018;391(10115):82-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4. Disponível Em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31612-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31612-4/abstract).
- [3]. WHO. World Health Organization. Chagas Disease (Also Known As American Trypanosomiasis). 2022. Disponível Em: <https://www.who.int>.
- [4]. Organização Pan-Americana Da Saúde (OPAS). 70% Das Pessoas Com Chagas Não Sabem Que Estão Infectadas. 2021. Disponível Em: <https://www.paho.org/pt/noticias/13-4-2021-opas-70-das-peopleas-com-chagas-nao-sabem-que-estao-infectadas>.
- [5]. Bahia. Secretaria Da Saúde. Panorama Epidemiológico Da Doença De Chagas No Brasil E Na Bahia. 2019. Disponível Em: <https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2019/09/Panorama-Epidemiol%C3%B3gico-Da-Doen%C3%A7a-De-Chagas-No-Brasil-E-Bahia.Pdf>.
- [6]. Dias JCP. Doença De Chagas: Sucessos E Desafios. Cad Saúde Pública. 2006;22(10):2020-1. Disponível Em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5dbphrbcxvhccjhwtxjpi7k/>.
- [7]. Correia JR, Ribeiro SCS, Araújo LVF, Et Al. Doença De Chagas: Aspectos Clínicos, Epidemiológicos E Fisiopatológicos. Rev Eletrônica Acervo Saúde. 2021;13(3):1-7. Disponível Em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/download/6502/4202>.
- [8]. Andrade JP, Et Al. I Diretriz Latino-Americana Para O Diagnóstico E Tratamento Da Cardiopatia Chagásica. Arq Bras Cardiol. 2011;97(2 Supl. 3):1-48. Disponível Em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/vtmtzdwcl8sjjxws6trb7r/?lang=pt>.
- [9]. Carmo A, Ribeiro ALP. Revisitando O Uso Do CDI Na Cardiomiopatia Chagásica: Evidências. Arq Bras Cardiol. 2024;121(6):E20240423. Disponível Em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5qcnbsnywb3bsqv8tpr95nn/?format=pdf&lang=pt>.
- [10]. Zhang Q, Yuan J, Zhao W, Ouyang W, Chen B, Et Al. Coxsackie B Virus-Induced Myocarditis In A Patient With A History Of Lymphoma: A Case Report And Review Of Literature. Medicine (Baltimore). 2024 Mar 8;103(10):E37248. Doi: 10.1097/MD.00000000000037248. PMID: 38457543; PMCID: PMC10919497.
- [11]. Marjomaki V, Flodstrom-Tullberg M. Coxsackie B Virus. Trends Microbiol. 2022;30:606-7. Disponível Em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35183399/>.
- [12]. Montera MW, Et Al. Brazilian Society Of Cardiology Guideline On Myocarditis - 2022. Arq Bras Cardiol. 2022 Jul;119(1):143-211. Disponível Em: <https://abccardiol.org/article/diretriz-de-miocardites-da-sociedade-brasileira-de-cardiologia-2022/>.
- [13]. Gil AC. Métodos E Técnicas De Pesquisa Social. 6ª Ed. São Paulo: Atlas; 2008.
- [14]. World Medical Association. WMA Declaration Of Helsinki: Ethical Principles For Medical Research Involving Human Subjects. Ferney-Voltaire: WMA; 2013. Disponível Em: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>.
- [15]. Esfandiarei M, Mcmanus BM. Molecular Biology And Pathogenesis Of Viral Myocarditis. Annu Rev Pathol. Disponível Em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18039131/>.
- [16]. Nogueira CF, Cerdeira CD. Eventos Tromboembólicos Associados À Cardiopatia Chagásica: Revisão De Literatura. Arq Bras Cardiol. 2004. Disponível Em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/5qcnbsnywb3bsqv8tpr95nn/?format=pdf&lang=pt>.
- [17]. Tam PE. Coxsackievirus Myocarditis: Interplay Between Virus And Host In The Pathogenesis Of Heart Disease. Viral Immunol. 2006;19(2):133-146. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2006.19.133>.