



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Avaliação do volume cerebral e cerebelar em pacientes com
insuficiência cardíaca congestiva de etiologia chagásica e não chagásica
através de ressonância magnética craniana em Salvador (Bahia, Brasil)**

Beatriz Martinelli Menezes Gonçalves

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal da Bahia
Sistema de Bibliotecas
Bibliotheca Gonçalo Moniz – Memória da Saúde Brasileira

G635 Gonçalves, Beatriz Martinelli Menezes.

Avaliação do volume cerebral e cerebelar em pacientes com
ciência
cardíaca congestiva de etiologia chagásica e não chagásica através de
ressonância magnética craniana em Salvador (Bahia, Brasil) Beatriz Martinelli
Menezes Gonçalves. – 2016.

52 fl.; il.

Orientador: Oliveira Filho, Jamary.
Monografia (Graduação em Medicina) – Universidade Federal da Bahia,
Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2016.

1. Doença de Chagas. 2. Insuficiência cardíaca. 3. Sistema Nervoso Central.
I. Oliveira Filho, Jamary. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade
de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU: 616.937

Monografia: *Avaliação do volume cerebral e cerebelar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de etiologia chagásica e não chagásica através de ressonância magnética craniana em Salvador (Bahia, Brasil).* **Beatriz Martinelli Menezes Gonçalves.**

Professor orientador: **Jamary Oliveira-Filho**

COMISSÃO REVISORA:

- **Jamary Oliveira-Filho** (Presidente, Professor orientador), Professor adjunto do Departamento de Biomorfologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Paulo Novis Rocha**, Professor associado do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Albert Schriefer**, Professor adjunto do Departamento de Bio-interação, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no X Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2016.



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Avaliação do volume cerebral e cerebelar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de etiologia chagásica e não chagásica através de ressonância magnética craniana em Salvador (Bahia, Brasil)

Beatriz Martinelli Menezes Gonçalves

Professor orientador: **Jamary Oliveira Filho**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B51/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

“Liberdade de voar num horizonte qualquer, liberdade de pousar onde o coração quiser...” (Cecília Meireles)

Aos Meus Pais, **Denise Braga
Martinelli e Marcos Cezar Menezes
Gonçalves**

EQUIPE

- Beatriz Martinelli Menezes Gonçalves, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: beatrizmartinelling@gmail.com;
- Professor orientador: Jamary Oliveira Filho, Professor adjunto do Departamento de Biomorfologia, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA. Correio-e: joliveirafilho@yahoo.com;
- Alisson Lima Andrade, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Carolina Campos Reis, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Morgana de Lordelo Jesus, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Nestor José de Souza Barreto Neto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Isadora Lopes Oliveira Ferreira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Lucas Lopes Resende, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Rodrigo Dahia, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Camila Barbosa Pereira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Louise Medeiros Porto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Pedro José Muiões, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Marília Bazzo Catto, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Renata Martins Maia, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Karina de Oliveira Garcia, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Thiago Cerqueira Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGAR SANTOS (C-HUPES)

- Ambulatório Magalhães Neto- Setor de Miocardiopatias

HOSPITAL ANA NERY

- Ambulatório de Insuficiência Cardíaca

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. National Institute of Health (NIH); e
2. Fundação de Apoio à Pesquisa e à Extensão (FAPEX).

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu professor orientador, Doutor **Jamary Oliveira Filho**, pela presença e dedicação a minha orientação acadêmica, que não só foram essenciais para este trabalho, mas também me guiam constantemente em minha trajetória como futura médica.
- ◆ Aos meus colegas **Alisson Lima Andrade** e **Camila Barbosa Pereira**, em especial, pela parceria e colaboração durante a realização deste projeto.
- ◆ Ao **grupo de pesquisa em Neurocardiologia da UFBA**, pela competência e eficiência inigualáveis, imprescindíveis para a realização deste trabalho.

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
II.1 Principal	4
II.2 Secundário	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
III.1 Doença de Chagas	5
III.1.1 Transmissão	5
III.1.2 Fisiopatologia	5
III.1.3 Formas clínicas	6
III.2 Alterações neurológicas centrais	7
IV. METODOLOGIA	10
IV.1 Desenho do estudo e população alvo	10
IV.2 Definição do tamanho amostral	11
IV.3 Critérios de inclusão	11
IV.4 Critérios de exclusão	12
IV.5 Variáveis do estudo	12
IV.6 Análise estatística	12
IV.7 Considerações éticas	13
V. RESULTADOS	15
V.1. Processo de seleção	15
V.2. Perfil sócio-demográfico e clínico	15
V.3. Perfil clínico dos pacientes estratificados a partir da doença de Chagas	16
V.4. Médias de volume e medida de atrofia cerebral e cerebelar estratificados a partir da doença de Chagas	16
V.5. Análise das variáveis preditoras de alteração do volume cerebral	17
V.6. Análise das variáveis preditoras de atrofia cerebral	18
V.7. Análise das variáveis preditoras de alteração do volume cerebelar	18
V.8. Análise das variáveis preditoras de atrofia cerebelar	19
VI. DISCUSSÃO	21
VII. CONCLUSÕES	24
VIII. ABSTRACT	25
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
X. ANEXOS	29
ANEXO I: Projeto CHADSS	30
ANEXO II: Ficha de coleta- Neuroimagem Chagas	32
ANEXO III: Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	37
ANEXO IV: Parecer de aprovação do CEP – C-HUPES	40

ÍNDICE DE TABELAS

TABELA 1. Frequência dos dados clínicos e demográficos e média de idade dos pacientes do estudo.	15
TABELA 2. Perfil clínico dos pacientes do estudo, estratificados por sorologia positiva para DC.	16
TABELA 3. Médias de volume e medida de atrofia cerebral e cerebelar, estratificados para DC.	17
TABELA 4. Regressão linear: Variáveis preditoras de alteração de <u><i>volume cerebral</i></u> em pacientes com insuficiência cardíaca.	17
TABELA 5. Regressão linear: Variáveis preditoras de <u><i>atrofia cerebral</i></u> em pacientes com insuficiência cardíaca.	18
TABELA 6. Regressão linear: Variáveis preditoras de <u><i>volume cerebelar</i></u> em pacientes com insuficiência cardíaca.	19
TABELA 7. Regressão linear: Variáveis preditoras de <u><i>atrofia cerebelar</i></u> em pacientes com insuficiência cardíaca.	20

I. RESUMO

Avaliação do volume cerebral e cerebelar em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de etiologia chagásica e não chagásica através de ressonância magnética craniana em Salvador (Bahia, Brasil). A Doença de Chagas (DC) é a sexta maior infecção tropical do mundo, responsável pela morte de aproximadamente 10.000 pessoas por ano. Estudos cognitivos com pacientes acometidos por DC têm demonstrado a presença de acometimentos neurológicos centrais, não apenas associados à complicação por insuficiência cardíaca (IC). Essas alterações cognitivas podem ser identificadas a partir das diferenças anatômicas presentes no cérebro desses pacientes, inferidas a partir do estudo da ressonância magnética (RM) craniana. Objetivos: Comparar o volume cerebral e cerebelar de pacientes com IC chagásica e IC por outras etiologias, e identificar possíveis preditores de atrofia cerebral e cerebelar. Metodologia: A RM desses pacientes foi analisada pelo software MRIcro versão 1.40. Atrofia foi definida pela proporção entre o volume cerebral e cerebelar, respectivamente, e o volume intracraniano. Foram realizadas análises uni e multivariadas em regressão linear para avaliar possíveis preditores de diferenças de volume e atrofia. Resultados: Foram estudados 150 pacientes, 75 com ICC chagásica e 75 com IC por demais etiologias. Em relação aos preditores: há um decréscimo de volume cerebral e cerebelar com a idade, e homens possuem maior volume cerebral e cerebelar do que mulheres. Ter doença arterial coronariana é um preditor de atrofia cerebral e cerebelar e quanto maior a fração de ejeção, menos atrofia cerebral. Doença de Chagas não se mostrou como preditor de atrofia cerebral ou cerebelar, apesar de estar associado com alterações de volume. Conclusão: Doença de Chagas não é um preditor de atrofia cerebral ou cerebelar.

Palavras-chaves: 1. doença de Chagas; 2. insuficiência cardíaca congestiva; 3. sistema nervoso central; 4. atrofia.

II. OBJETIVOS

PRIMÁRIO

Comparar o volume cerebral e cerebelar de pacientes com IC chagásica e IC por outras etiologias.

SECUNDÁRIO

Identificar possíveis preditores de atrofia cerebral e cerebelar em pacientes com e sem doença de Chagas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

III.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas (DC) é uma zoonose negligenciada mundialmente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 8 a 10 milhões de pessoas encontram-se infectadas^{1,2}. A maior prevalência é na América Latina onde até 8% da população é soropositiva, ocorrendo aproximadamente 10.000 mortes anuais devido as formas crônicas da DC e suas complicações^{1,3}. Estima-se que 25 milhões de pessoas ainda vivam em áreas de risco para a infecção, sendo estas principalmente áreas rurais nas quais o vetor se prolifera⁴.

III.1.1 Transmissão

A tripanossomíase americana, sinônimo para doença de Chagas, é decorrente da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, e foi descoberta por Carlos Chagas em 1909². A transmissão ocorre principalmente através do vetor, um inseto hematófago da família *Reduviidae*^{1,2}. O *Triatoma infestans*, vetor mais comum, no momento da mordida, defeca no local, liberando os parasitas diretamente na corrente sanguínea do futuro hospedeiro. Apesar dessa via de transmissão ser a mais comum, a transmissão pode ocorrer através de transfusão sanguínea, contaminação por ingestão de alimentos que contenham fezes do triatomídeo, de maneira vertical, da mãe para o feto, e nos transplantes infectados⁴. Estas demais formas de transmissão são mais prevalentes em locais não endêmicos para a doença. Na América Latina a transmissão através do vetor é a responsável pela manutenção da doença². Em 1991, no Brasil, a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA) observou uma relação direta entre melhoras socioeconômicas na população brasileira e uma redução favorável no número de casos da DC⁴.

III.1.2 Fisiopatologia

Após a contaminação o *T. cruzi* na forma de tripomastigotas metacíclicos, penetra nas células do hospedeiro e perdem o flagelo, permanecendo na forma de amastigotas dentro destas células. Nessa fase, a célula pode entrar em apoptose e o parasita ser destruído junto com a mesma ou o protozoário pode finalizar seu ciclo de maturação em tripomastigota sanguínea, que rompe a célula e infecta novas células do hospedeiro, mantendo o protozoário no hospedeiro⁵.

A lesão celular ocorre tanto pela ação direta do *T. cruzi* que ao liberar hidrolases ácidas causa citólise celular, quanto pela ação do sistema imune, principalmente de linfócitos TCD4+ e macrófagos, levando à morte do parasita mas também a dano do tecido adjacente. O protozoário também leva a inibição da fosforilação oxidativa e a modificações na atividade da colina acetiltransferase. Após o dano celular, o tecido inicia um processo de fibrose levando à perda gradativa de função do órgão afetado^{3,5}. Outro mecanismo fisiopatológico é o da reação cruzada já que alguns epitopos do *T. cruzi* assemelham-se a auto-antígenos humanos, estimulando uma resposta inflamatória contínua e consequente dano tecidual. Essa fisiopatologia está bem documentada na forma cardíaca da doença de Chagas onde ocorre fibrose extensa do miocárdio com diminuição da função contrátil⁵.

III.1.3 Formas Clínicas

O período de incubação do *T. cruzi* varia de 3 a 112 dias dependendo da via de transmissão. Após esse período existe uma fase aguda da doença, de aproximadamente 4 a 8 semanas, que pode ser seguida ou não por uma fase crônica⁴. Mais frequentemente, a fase aguda pode ser assintomática ou oligossintomática, cursando com sintomas auto limitados de febre e fraqueza. Existem, entretanto, poucos casos documentados de sintomatologia exuberante durante a fase aguda, com febre prolongada, hepato-esplenomegalia, linfonomegalia, edema subcutâneo, meningo-encefalite e miocardite. Porém, menos de 1% dos pacientes desenvolvem um quadro agudo importante^{2,4}. Após a fase aguda, estima-se que 10% a 30% dos pacientes evoluirão para a fase crônica sintomática da doença³.

A fase crônica da doença é dividida em quatro principais sub-formas: indeterminada, cardíaca, digestiva e a combinação das duas últimas⁶. Quarenta por cento dos pacientes infectados pelo *T. cruzi* possuem uma forma da doença dita como indeterminada, nesses pacientes, não existem alterações cardíacas (eletrocardiográficas e ecocardiográficas) e do trato digestivo, portanto possuem apenas sorologia positiva para Chagas⁴. Esses indivíduos são os de melhor prognóstico e sua expectativa de vida é semelhante a de indivíduos sem DC^{2,3}. Estima-se que apenas 30% a 40% dos pacientes com DC indeterminada apresentarão a forma cardíaca após um período aproximado de 35 anos de latência, o restante permanece assintomático por toda a vida^{4,6}. De maneira geral 1/3 dos pacientes evoluirão para formas sintomáticas apenas após duas décadas depois da infecção inicial².

A forma cardíaca da doença está associada a miocardite crônica envolvendo as quatro câmaras cardíacas e pode levar a acometimento do sistema de condução². De acordo com Marin-Neto et al. (2007) a forma cardíaca é determinada por infiltração inflamatória, morte celular e fibrose intersticial de reparo, alterações no sistema de condução (bloqueio interventricular e atrioventricular, disfunção do nódulo sino-atrial e arritmias), miocardite, redução da contratilidade miocárdica (trombose intracavitária e insuficiência cardíaca) e distúrbios da micro-vasculatura, como aneurisma apical. A IC chagásica é subestimada principalmente em regiões não endêmicas para a DC, sendo muitas vezes erroneamente diagnosticada como IC de etiologia idiopática⁶.

Problemas digestivos estão presentes em 1/3 dos pacientes chagásicos e estão normalmente associado à dilatação do trato gastrointestinal.⁴ A forma digestiva tem como principais sintomas disfagia, dor retroesternal e regurgitação, associadas ao megaesôfago, e constipação crônica, dor abdominal e obstrução, associados ao megacólon⁴. Lescure et al. (2010) propõem também alterações na secreção, absorção e motilidade intestinal desses pacientes, culminando com acalasia e consequente dilatação da porção superior.

Em todas as formas sintomáticas da DC observa-se uma depopulação de neurônios do sistema autonômico que está diretamente relacionada aos sintomas cardíacos e digestivos. Na DC do trato gastrointestinal, estima-se perda de 50% a 90% das fibras nervosas mesentéricas e dos plexos submucosos, além de uma redução na população de células gliais^{2,3}. Sendo assim, está bem estabelecido que a DC acomete o sistema nervoso periférico (SNP) levando à neuropatia autonômica.

III.2 Alterações Neurológicas Centrais

Alterações do sistema nervoso central (SNC) foram primeiramente descritas por Carlos Chagas no descobrimento da doença, relatando alterações motoras-intelectuais e encefalite, principalmente na fase aguda da doença⁹. Na fase crônica, a disfunção do SNC é normalmente atribuída ao envolvimento do ventrículo esquerdo do coração, na DC de forma cardíaca, resultando em hipoperfusão cerebral e maior probabilidade de se ter infartos embólicos¹⁰. Entretanto, sabe-se que a disfunção cognitiva ocorre nos pacientes infectados pelo *T. cruzi* independentemente da forma cardíaca¹¹.

Mangone et al. (1994) a partir de um estudo com 45 pacientes com DC nas formas crônicas, e seus respectivos controles (pareados para idade, escolaridade e anos de residência em área endêmica), observaram grande espectro de desordens cognitivas nesses pacientes. Concluíram através desse estudo que os pacientes chagásicos possuíam pior resultados no *Mini-mental state examination* (MMSE), além de portarem modificações na atenção, orientação e memória, sugerindo alterações do raciocínio verbal, diminuição da velocidade de pensamento e da resolução de problemas; similar à disfunção cognitiva associada à lesão de substância branca sub-cortical¹³.

Em 2008, Wakermann et al., estudaram 27 pacientes chagásicos e determinaram alterações significantes no eletro encefalograma desses pacientes, demonstrando uma redução das ondas theta nas derivações temporo-occipitais. Além disso, mostram a presença de desmielinização de substância branca em região sub-cortical. Entretanto, os estudos atuais retrospectivos pareados existentes demonstram que os pacientes com DC podem apresentar exames neurológicos normais ou alterações de pequena monta, impossibilitando um diagnóstico sindrômico neurológico específico^{9,10}.

Alterações do SNC em pacientes com DC podem estar principalmente associadas com a ocorrência de acidente vascular cerebral (AVC)¹¹. O AVC é atualmente uma das principais causas de incapacidade no Brasil e o país está em sexto lugar em mortes relacionadas a este evento¹⁵. Oliveira-Filho et al. (2005) demonstraram que a DC está independentemente associada à ocorrência de AVC, ou seja, independente do nível de disfunção cardíaca. Ao se analisar a etiologia do AVC nos pacientes com DC, tendo como base o critério de TOAST (Trial of ORG in acute stroke treatment), puderam concluir no estudo realizado que 52% dos AVCs nesses pacientes eram de etiologia cardioembólica, 9% ateroscleróticos, 2% de pequenos vasos e 37% de origem indeterminada¹¹. Os autores propõem a inflamação crônica dos vasos corporais e o acometimento direto do SNC pelo sistema imune em resposta à infecção, como possíveis mecanismos envolvidos nos acidentes vasculares cerebrais de origem indeterminada em pacientes chagásicos.

Outro estudo de 73 pacientes, 41 com IC por Chagas e 32 com IC por outra etiologia, investigou o volume cerebral desses pacientes através de tomografia computadorizada (TC) craniana¹¹. Observou-se que a DC é um determinante independente de atrofia cerebral encontrada nesses pacientes. E a atrofia observada pode representar a alteração anatômica

mais encontrada nos paciente com DC que possuam alterações cognitivas¹¹. Nesse mesmo estudo, não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de infartos cerebrais dos pacientes com e sem DC, sendo necessário estudos com o uso de método de imagem mais sensível para avaliar o encéfalo, a ressonância magnética (RM), para corroborar com esses achados.

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho do estudo e população alvo

Trata-se de um estudo corte transversal, sendo um braço da pesquisa Neuroimagem na Doença de Chagas (Chagas Disease Scan Study- CHADSS) (ver anexo I), no qual foram recrutados de maneira consecutiva 150 pacientes com IC no Ambulatório de Miocardiopatia e no Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos (C-HUPES) e no Hospital Ana Nery (HAN). O tamanho da amostra foi determinado com base em estudos similares já existentes e levando em consideração os dados iniciais do estudo CHADSS. Ambos ambulatórios acompanham grande número de pacientes com cardiomiopatias, sendo a cardiomiopatia de etiologia chagásica uma das mais prevalentes.

A IC foi definida através dos critérios clínicos de Framingham. Todos os pacientes admitidos no estudo foram submetidos a RM a partir da qual foram calculadas as volumetrias cerebrais e cerebelares, e também foram realizados exame de sangue afim de saber o resultado da sorologia para doença de Chagas. Posteriormente, os pacientes admitidos foram pareados por gênero, idade e fração de ejeção em dois grupos: 75 de pacientes com IC chagásica e 75 de pacientes com IC por qualquer outra etiologia.

O estudo seguiu o modelo duplo cego no qual o pesquisador que realizou a volumetria cerebral e cerebelar dos pacientes desconhecia se o portador da IC possuía sorologia positiva para doença de Chagas. Apenas o pesquisador que incluiu os pacientes no estudo, aplicando a ficha de coleta (anexo II) tinha acesso a sorologia dos pacientes. Os critérios para admissão no estudo foram avaliados através dos prontuários e entrevistas dos pacientes no próprio dia da consulta desse paciente no respectivo ambulatório. Os pacientes que preenchiam os critérios de admissão foram então submetidos à RM craniana e ao exame de sangue. A RM foi agendada pelo pesquisador e realizada na Clínica Image Memorial em um aparelho GE de 1,5 Tesla com cortes axiais de 5mm nas sequências T1 e FLAIR, obtidas em todos os pacientes. As imagens da ressonância foram avaliadas em termos de volume pelo software MRIcro versão 1.40 desenvolvida por Chris Rhoden. O exame de sangue foi realizado no dia da admissão do paciente no estudo e posteriormente analisado através do método ELISA.

Os volumes cerebrais e cerebelares foram quantificados a partir da sequência T1 da RM. Essas medidas foram calculadas pelo software através da multiplicação entre a área

cerebral e a espessura do corte, medido em cada corte, e o mesmo processo foi feito para medir o volume cerebelar. As análises volumétricas foram realizadas por examinadores treinados por neurologista experiente, sendo necessário concordância inter-classe $>0,90$ entre os examinadores e o neurologista em no mínimo 20 volumetrias para que estes pudessem estar aptos a realizar as análises.

IV.2 Definição do Tamanho amostral

Foram utilizados dados da amostra inicial do CHADSS de 20 pacientes, realizando-se a proporção entre o volume cerebral e cerebelar, e o volume intracraniano, para cálculo amostral em média +/- desvio padrão:

Cálculo amostral:

- Razão cerebral ($100 * \text{BrainV}/\text{ICV}$) = 68,8 +/- 2,1; e
- Razão cerebelar ($1000 * \text{CerebelV}/\text{ICV}$) = 9,3 +/- 3,3.

Considerando-se um $\alpha=5\%$, uma amostra de 136 pacientes, 68 pacientes em cada grupo, terá poder de 80% para detectar uma diferença mínima de 30% nas volumetrias entre os dois grupos. Definiu-se o tamanho amostral de 150 pacientes, separados em 2 grupos de 75 portadores de IC chagásica e 75 portadores de IC por outras etiologias.

IV.3 Critérios de Inclusão

Foram admitidos apenas os pacientes que apresentavam os sinais e sintomas de IC congestiva de acordo com os critérios de Framingham para diagnóstico de IC (anexo I) e que concordassem voluntariamente em participar do estudo.

IV.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes que tiveram AVC alguma vez na vida, investigados pelo *Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS)* (anexo II), e os pacientes cujo termo de consentimento livre esclarecido não fosse obtido. Os pacientes impossibilitados de realizar RM de crânio devido a presença de marca-passo ou outro objeto ferromagnético aderido ao corpo, ou devido a claustrofobia não foram incluídos na pesquisa.

Foram também excluídos pacientes em uso de anticoagulantes, que apresentavam história de câncer (exceto de pele), realizavam diálise, eram portadores de doença crônica parenquimatosa do fígado e os que tiveram algum evento trombótico do tipo infarto agudo do miocárdio (IAM), trombose venosa profunda ou trombo-embolia pulmonar nos últimos seis meses.

IV.5 Variáveis do estudo

Além do diagnóstico de DC, foram estudadas variáveis com caráter possivelmente confundidor para a determinação de atrofia cerebral e cerebelar, essas foram: gênero, idade, fração de ejeção. Todas as variáveis foram obtidas através de entrevistas estruturadas (ver anexo II) ou revisões de prontuário com exceção da sorologia para doença de Chagas, cujo exame através do método de ELISA, foi realizado no dia do recrutamento do paciente, e das volumetrias cerebrais e cerebelares, calculadas a partir da RM craniana.

Atrofia cerebral foi definida observando-se o volume que o cérebro de cada paciente ocupa dentro de sua respectiva calota craniana – que permanece intacta. Ou seja, através do quociente entre o volume cerebral e volume intracraniano (vezes 100, em porcentagem), e o mesmo cálculo foi usado para o volume cerebelar. A escolaridade foi dicotomizada em alta (a partir de ensino fundamental completo até pós-graduação) e baixa (de ensino fundamental incompleto até analfabeto).

IV.6 Análise Estatística

A análise descritiva das variáveis contínuas foi realizada através da mensuração das médias e desvios padrões, para variáveis com distribuição normal. O teste Qui Quadrado foi utilizado para a análise de independência entre todas as variáveis e a presença de DC, exceto para as variáveis idade e fração de ejeção, onde foi utilizado o Teste T de Student Para determinação dos preditores de alterações em volume e atrofia utilizou-se regressão linear, com análises univariadas e multivariadas, etapas de escolha dessas variáveis está descrita em seguida. Análises univariadas estão descritas nas tabelas como “efeito não ajustado”, e as multivariadas como “efeito ajustado”. O efeito observado em termos de volume é medido em milímetros cúbicos (mm³). As análises estatísticas foram realizadas através do programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 13.

Etapa 1: Pré-seleção de variáveis confundidoras (observadas na literatura) – idade, gênero, fração de ejeção e doença de Chagas.

Etapa 2: Análise univariada de possíveis confundidores – selecionadas variáveis com $p < 0,1$.

Etapa 3: Modelo multivariável – modelo multivariado foi construído a partir de variáveis selecionadas por critérios clínicos e estatísticos ($p < 0,10$ na análise univariada).

IV.7 Considerações Éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Complexo Hospitalar Professor Edgar Santos (C-HUPES) e do Hospital Ana Nery (HAN), cadastro 36/10. O TCLE (anexo III) foi entregue para cada paciente que preenchesse os critérios de inclusão e tivessem interesse em participar da pesquisa. A partir do termo de consentimento livre e esclarecido os pacientes puderam entender o passo a passo do estudo, seus objetivos e o motivo pelo qual está sendo realizado, em linguagem clara e concisa.

O TCLE esclareceu que caso o paciente desejasse participar do estudo ele seria submetido a RM craniana e a exame de sangue, providenciados pelo estudo, e que seriam colhidos dados de seu prontuário para análise. O termo garante o direito do paciente de deixar a pesquisa em qualquer momento, caso deseje, sem nenhum prejuízo para o mesmo.

Em caso de identificação de AVC ou qualquer outra alteração na RM craniana, assim como em caso de sorologia positiva para doença de Chagas, o investigador comunicou o fato ao paciente e orientou-o para que as devidas providências fossem tomadas.

O anonimato dos pacientes e a confidencialidade de seus dados foi e continua sendo garantida. Esse estudo tem como embasamento ético as diretrizes publicadas na resolução nº196/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamentam pesquisas científicas que envolvem seres humanos.

V. RESULTADOS

V.1 Processo de seleção

150 pacientes foram admitidos com RM cranianas feitas e volumes cerebrais, cerebelares e intracranianos analisados. Todos os pacientes admitidos foram avaliados pelos critérios de inclusão e exclusão. Dos 150 pacientes no estudo, apenas 137 possuem sorologia realizada para doença de Chagas, sendo 69 portadores de IC de etiologia chagásica e 68 portadores de IC por outra etiologia.

V.2 Perfil sócio-demográfico e clínico

Dos pacientes selecionados, há predomínio de mulheres (59,3%) e de indivíduos negros (46,0%) e mulatos (34,0%) em raça auto-declarada. A média de idade entre os pacientes foi de 54,61 (\pm 12,46) anos. O perfil clínico demonstra ser proporcional ao número de indivíduos portadores de IC chagásica (50,4%) e não chagásica, e a maioria são portadores de hipertensão arterial sistêmica (68,7%). Apenas uma minoria dos pacientes são portadores de diabetes mellitus (18,4%), doença arterial coronariana (20,0%) e dislipidemia (32,7%). Esses dados podem ser visualizados na tabela 1.

Tabela 1. Frequência dos dados clínicos e demográficos e média de idade dos pacientes do estudo

Características	Grupo (n=150)
Sexo Feminino, n (%)	89 (59,3)
Raça	
Branco, n (%)	16/139 (10,7)
Negro, n (%)	69/139 (46,0)
Mulato, n (%)	51/139 (34,0)
Amarelo, n (%)	3/139 (2,0)
Idade média \pm DP ^a	54,61 \pm 12,46
Hipertensão arterial sistêmica, n (%)	103/146 (68,7)
Diabetes mellitus, n (%)	27/147 (18,4)
Doença arterial coronariana, n (%)	30/142 (20,0)
Dislipidemia, n (%)	49/147 (32,7)
Etiologia chagásica, n (%)	69/137 (50,4)

^a:Desvio Padrão.

V.3 Perfil clínico dos pacientes estratificados a partir da doença de Chagas

A tabela 2 separa os pacientes em dois grupos: com e sem DC. As variáveis clínicas e, idade e gênero foram comparadas entre os grupos. Não houve diferenças significativas entre os grupos quando comparados em relação à presença de hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, fração de ejeção e idade. Houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quando comparados em relação à doença arterial coronariana e ao gênero.

Tabela 2. Perfil clínico dos pacientes do estudo, estratificados por sorologia para DC^a

	Pacientes com DC (n=69)	Pacientes sem DC (n=68)	Valor p
Idade ± DP ^b	54,74 ± 6,34	55,16 ± 14,20	0,863
Sexo feminino, n (%)	48 (70,0)	33 (49,0)	0,015
HAS ^c , n (%)	45/68 (66,0)	51 (75,0)	0,347
DM ^d , n (%)	14 (20,2)	12 (17,6)	0,828
DAC ^e , n (%)	8/67 (11,9)	21/66 (31,8)	0,006
Dislipidemia, n (%)	21 (30,4)	26 (38,2)	0,372
Fração de ejeção ± DP ^b	49,41 ± 17,12	42,84 ± 17,88	0,066

^a:Doença de Chagas; ^b:Desvio Padrão; ^c:Hipertensão arterial sistêmica; ^d:Diabetes mellitus; ^e: Doença arterial coronariana.

V.4 Médias de volume e medida de atrofia cerebral e cerebelar, estratificados a partir da doença de Chagas

A tabela 3 demonstra a média e desvio padrão do volume cerebral e cerebelar, e medida de atrofia dessas mesmas variáveis. A média de volumes cerebral (p 0,009) e cerebelar (p 0,044) é diferente entre pacientes com e sem doença de Chagas, sendo de menor proporção nos pacientes com doença de Chagas. Não houve diferença entre os grupos quanto à medida de atrofia cerebral e cerebelar.

Tabela 3. Médias de volume e medida de atrofia cerebral e cerebelar, estratificados para DC.^a

	Pacientes com DC (n=69)	Pacientes sem DC (n=68)	Valor p
Volume Cerebral ± DP ^b	977,49 ± 91,03	1024,34 ± 115,31	0,009
Volume Cerebelar ± DP ^b	128,57 ± 13,56	133,90 ± 16,95	0,044
Atrofia Cerebral ^c ± DP ^b	73,46 ± 3,77	73,22 ± 4,39	0,730
Atrofia Cerebelar ^d ± DP ^b	9,69 ± 1,02	9,56 ± 0,79	0,432

^a:Doença de Chagas; ^b:Desvio Padrão; ^c:Volume cerebral/volume intracraniano; ^d:Volume cerebelar/volume intracraniano.

V.5 Análise das variáveis preditoras de alteração do *volume cerebral*

Observa-se, na tabela 4, que idade (p 0,012) e doença de Chagas (p 0,009) são preditores de menor volume cerebral, e gênero masculino (p <0,001) de maior volume cerebral, na análise univariada. Entretanto, na análise multivariada, apenas idade (p 0,019) e gênero masculino (p <0,001) mantêm à associação. Ou seja, a cada 10 anos de idade, há uma diminuição de volume cerebral, em média, de 16,71 mm³; e homens possuem, em média, um cérebro maior do que mulheres em 105,75 mm³.

Tabela 4. Regressão linear: Variáveis preditoras de alteração de *volume cerebral* em pacientes com insuficiência cardíaca.

Variável	Efeito não ajustado (IC^a 95%)	Valor p	Efeito ajustado (IC^a 95%)	Valor p
Idade ^b	-17,64 (-31,27- -4,02)	0,012	-16,71 (-30,64 - -2,77)	0,019
Gênero Masculino	98,14 (67,76 – 128,51)	< 0,001	105,75 (67,27 - 144,22)	<0,001
DAC ^c	-12,21 (-55,03 - 30,60)	0,574		
HAS ^d	-2,54 (-40,68 - 35,60)	0,895		
FE ^e	-0,57 (-1,73 - 0,58)	0,326	0,22 (-0,86 – 1,30)	0,687
Escolaridade	13,15 (-2,60 - 28,90)	0,101		
Chagas	-46,85 (-81,93- -11,78)	0,009	-15,54 (-52,51 - 21,44)	0,406

^a:Intervalo de Confiança; ^b:Idade para cada aumento de 10 anos.; ^c:Doença arterial coronariana; ^d:Hipertensão arterial sistêmica; ^e:Fração de ejeção.

V.6 Análise das variáveis preditoras de *atrofia cerebral*

A Tabela 5 demonstra em análise univariada que a presença de doença arterial coronariana (p 0,013) está associada com maior atrofia cerebral (menor proporção que o volume cerebral ocupa no volume intracraniano). Diferentemente, quanto maior a fração de ejeção (p 0,010), menos atrofia, ou seja, maior a proporção. Associações estas que permanecem presentes na análise multivariada, DAC (p 0,005) e FE (p 0,001).

Tabela 5. Regressão linear: Variáveis preditoras de *atrofia cerebral* em pacientes com insuficiência cardíaca.

Variável	Efeito não ajustado (IC ^a 95%)	Valor p	Efeito ajustado (IC ^a 95%)	Valor p
Idade ^b	-0,34 (-0,81 - 0,22)	0,218	-0,11 (-0,70 - 0,63)	0,816
Gênero Masculino	-0,63 (-1,98 - 0,70)	0,349	-0,49 (-2,16 - 1,17)	0,556
DAC ^c	-2,06 (-3,70 - 0,43)	0,013	-2,99 (-5,08 - -0,91)	0,005
HAS ^d	0,60 (-0,87 - 2,06)	0,426		
FE ^e	0,06 (0,02 - 0,10)	0,010	0,08 (-0,03 - 0,13)	0,001
Escolaridade	-0,19 (-0,82 - 0,43)	0,542		
Chagas	0,24 (-1,14 - 1,62)	0,730	-15,54 (-52,51 - 21,44)	0,406

^a:Intervalo de Confiança; ^b:Idade para cada aumento de 10 anos.; ^c:Doença arterial coronariana; ^d:Hipertensão arterial sistêmica; ^e:Fração de ejeção.

V.7 Análise das variáveis preditoras de alteração do *volume cerebelar*

Idade (p 0,001), fração de ejeção (p 0,005) e doença de Chagas (p 0,044) estão associados com menor volume cerebelar e gênero masculino (p <0,001) com maior volume cerebelar na análise não ajustada. Idade (p 0,008), FE (p 0,035) e gênero (p 0,049) permanecem com suas respectivas associações na análise multivariada (Tabela 6).

Tabela 6. Regressão linear: Variáveis preditoras de *volume cerebelar* em pacientes com insuficiência cardíaca.

Variável	Efeito não ajustado (IC ^a 95%)	Valor p	Efeito ajustado (IC ^a 95%)	Valor p
Idade ^b	-3,52 (-5,41- -1,55)	0,001	-3,21 (-5,55- -0,87)	0,008
Gênero Masculino	9,12 (4,40 – 13,84)	<0,001	6,49 (0,36 – 12,94)	0,049
DAC ^c	-3,78 (-9,91 – 2,36)	0,225		
HAS ^d	2,26 (-0,87 – 2,06)	0,426		
FE ^e	-0,25 (-0,42- -0,76)	0,005	0,19 (-0,37- 0,30)	0,035
Escolaridade	0,62 (-1,68 – 2,91)	0,596		
Chagas	-5,24 (-10,51- -0,15)	0,044	-3,30 (-9,50 – 2,90)	0,293

^a:Intervalo de Confiança; ^b:Idade para cada aumento de 10 anos.; ^c:Doença arterial coronariana; ^d:Hipertensão arterial sistêmica; ^e:Fração de ejeção.

V.8 Análise das variáveis preditoras de alteração do *atrofia cerebelar*

A Tabela 7 demonstra em análise univariada que idade (p 0,043), gênero masculino (p 0,022) e doença arterial coronariana (p 0,019) estão associados com uma menor proporção de volume ocupado pelo cerebelo dentro do volume intracraniano em análise univariada. Porém apenas as associações de gênero masculino (0 0,001) e doença arterial coronariana (p 0,028) são mantidas após ajuste.

Tabela 7. Regressão linear: Variáveis preditoras de *atrofia cerebelar* em pacientes com insuficiência cardíaca.

Variável	Efeito não ajustado (IC^a 95%)	Valor p	Efeito ajustado (IC^a 95%)	Valor p
Idade ^b	-0,12 (-0,24- 0,00)	0,043	-0,05 (-0,19 - 0,09)	0,497
Gênero Masculino	-0,35 (-0,64- -0,05)	0,022	-0,63 (-1,00- -0,25)	0,001
DAC ^c	-0,44 (-0,81- -0,07)	0,019	-0,53 (-1,00- -0,06)	0,028
HAS ^d	0,25 (-0,08 – 0,58)	0,129		
FE ^e	-0,00 (-0,02- 0,01)	0,390	0,01 (-0,02- 0,05)	0,211
Escolaridade	-0,12 (-0,25 – 0,20)	0,093		
Chagas	0,12 (-0,18- 0,44)	0,432	-0,31 (-0,68 – 0,07)	0,109

^a:Intervalo de Confiança; ^b:Idade para cada aumento de 10 anos.; ^c:Doença arterial coronariana; ^d:Hipertensão arterial sistêmica; ^e:Fração de ejeção.

VI. DISCUSSÃO

O presente estudo observou que doença de Chagas não é um preditor para atrofia cerebral ou cerebelar, e esses resultados vão de encontro aos dois principais estudos presentes na literatura sobre alterações de volumes encefálicos em pacientes chagásicos.

O primeiro estudo realizado avaliando volume cerebral em pacientes com doença de Chagas foi feito em 1979 observando-se, por necropsia, o encéfalo de 38 indivíduos chagásicos que faleceram por complicações decorrentes da IC ou por alterações no sistema de condução¹⁷. Foi realizado tanto uma quantificação de tamanho do encéfalo quanto uma análise histológica de suas partes e concluíram que 7,9% dos pacientes possuíam atrofia cerebral com alargamento dos sulcos e estreitamentos dos giros. Relatam também achados que justificam comprometimento cerebelar, como congestão e edema do mesmo. Em termos histológicos, observou-se principalmente uma tumefação celular e presença de retrações citoplasmáticas em neurônios de córtex cerebral, e um despovoamento neuronal da camada de Purkinge no cerebelo¹⁷. Apesar desses achados, 36,8% dos pacientes examinados possuíam encéfalo normais, ou seja, sem nenhuma alteração mensurável ou histológica. O estudo de Cheto de Queiroz & Gonçalves Ramos (1979) entretanto, por ser uma série de casos necropsiados, não ajustou seus resultados para possíveis variáveis confundidoras, como idade, gênero, fração de ejeção e DAC, o que pode ter mascarado os verdadeiros resultados - que foram atribuídos à doença de Chagas.

O segundo estudo, publicado por Oliveira-Filho et al. (2009), observou 73 pacientes com IC, divididos em dois grupos pela soropositividade para doença de Chagas, e mensurou o volume cerebral destes através de TC craniana. Os autores concluíram que a DC era independentemente associada a atrofia cerebral. Contudo, o estudo foi feito com um método menos sensível para observar possíveis alterações volumétricas, acidentes vasculares cerebrais, e demais alterações de parênquima, quando comparado à RM. Além disso, o estudo mediu apenas o volume cerebral, e caso o paciente apresentasse um volume cerebral um desvio padrão menor do que a média dos volumes totais, definia-se atrofia. Isso difere da maneira como definimos atrofia nesse estudo: medida da proporção que o volume do cérebro ou cerebelo ocupam dentro da calota craniana, que não sofre modificações ao longo da vida¹¹. Essas diferenças metodológicas podem explicar as divergências encontradas entre os resultados.

Apesar disso, pode-se observar em nosso estudo, que as médias volumétricas cerebrais e cerebelares eram realmente menores nos pacientes com doença de Chagas. Porém, essa relação não se manteve quando observamos as médias em termos de atrofia, ou seja, pacientes chagásicos possuem cérebros e cerebelos menores em valores absolutos mas não quando observados em comparação com o volume que deveriam ocupar dentro da calota.

Nas análises univariadas, doença de Chagas mostrou-se como preditor de presença de menor volume cerebral e cerebelar, contudo, essa relação não foi mantida em análise multivariada. Em termos de atrofia, Chagas não foi preditor em nenhuma das análises. Logo, podemos concluir que pacientes com doença de Chagas possuem cérebros e cerebelos menores em volumes absolutos, interação esta que desaparece quando os dados são corrigidos para possíveis variáveis confundidoras. A interação se mostrou positiva em análise univariada pois haviam mais mulheres no grupo chagásico, desaparecendo após correção para gênero.

Em relação aos outros preditores de atrofia e volume cerebral, nota-se que nossos resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura. Há uma diminuição gradual de volume cerebral com a idade, explicada por uma perda “fisiológica” de função cognitiva secundária a um despovoamento neuronal.^{18, 19, 20} Além disso, sabe-se que homens possuem cérebros com maiores volumes absolutos do que mulheres, diferença esta atribuível à ação de hormônios sexuais, principalmente os esteroides, que atuam na diferenciação sexual neuronal.^{21, 22} Observando-se a medida de atrofia, identificamos como preditores a fração de ejeção e a presença de doença arterial coronariana. A fração de ejeção foi usada, nesse estudo, como uma medida indireta de função cardíaca global. A IC é reconhecida como um fator de risco para AVC e demência, doenças estas que possuem associação direta com atrofia cerebral secundária a alterações do parênquima.²³ Pacientes portadores de doença arterial coronariana, além de possuírem um coração com áreas que recebem menor irrigação sanguínea, o que pode levar a disfunções de contratilidade e de excitabilidade cardíaca, possuem fatores de risco congruentes com aterosclerose, que podem causar prejuízo direto em artérias que participam da irrigação cerebral.^{11, 23}

A despeito de praticamente não existirem estudos na literatura sobre alterações volumétricas cerebelares em população de pacientes com IC, os que existem^{11,17} parecem corroborar com a ideia de que os achados cerebelares são similares aos efeitos cerebrais. Idade e gênero feminino foram identificados como preditores de menor volume cerebelar.²¹ Entretanto, diferente do que foi visto para volume cerebral, observou-se que menor FE é

preditor de menor volume cerebelar, associação que desaparece quando observa-se atrofia cerebelar. Não encontramos nenhuma explicação que pudesse elucidar este resultado e demonstrar qual a real interação entre menor função cardíaca e menor volume cerebelar absoluto. Em relação a atrofia, gênero masculino e DAC foram identificados como preditores. Apenas o dado de gênero masculino como preditor de atrofia foi discordante do esperado. Contudo, existem estudos que explanam que apesar dos homens possuírem maior volume cerebelar e cerebral, eles sofrem maior prejuízo em redução de volume com a idade.¹⁸ Ou seja, anatomicamente, as estruturas encefálicas em homens sofrem mais alterações com o envelhecimento quando comparadas a mulheres. Esse dado pode possivelmente explicar o porquê do gênero masculino ter sido um preditor de atrofia cerebelar.^{21, 22} Outra possível explicação é de que a desproporção entre o número de mulheres e homens entre os grupos pode ter alterado a relação de gênero com atrofia cerebelar.

Nesse estudo, utilizamos a medida de atrofia como um marcador para possível disfunção cognitiva já previamente descrita em pacientes com doença de Chagas^{11,12,24}. Todavia, precisamos investigar possíveis mecanismos pelos quais esses pacientes apresentam estas disfunções, que podem não estar relacionados com alterações volumétricas propriamente ditas. Possíveis mecanismos para essa disfunção cognitivas em pacientes chagásicos foram elucidados através de contagem de infartos cerebrais, quantidade de lesão de substância branca e por espectroscopias que demonstraram uma alteração na proporção entre neurônios e glia.²⁴ Nenhuma destas medidas foi realizada nesse estudo, sendo esta uma atual limitação e também um incentivo para a pesquisa continuada na área.

VII. CONCLUSÕES

A partir dos resultados observados, conclui-se que:

1. Menor fração de ejeção e presença de doença arterial coronariana são preditores de atrofia cerebral.
2. Gênero masculino e presença de doença arterial coronariana são possíveis preditores de atrofia cerebelar.
3. Doença de Chagas e idade foram preditores de menor volume cerebral e cerebelar, enquanto gênero masculino foi preditor de maior volume cerebral e cerebelar.
4. A doença de Chagas não foi identificada como um preditor de atrofia nem de menor volume cerebral e cerebelar nos pacientes com IC.

VIII. ABSTRACT

Analyses of cerebral and cerebellar volume in patients with congestive heart failure due to Chagas disease or other causes, through magnetic resonance imaging in Salvador (Bahia, Brasil). Chagas disease is the sixth largest tropical infection worldwide, responsible for approximately 14.000 deaths each year. Cognitive studies show that this disease affects central nervous functions independently of the presence of heart failure. These alterations, such as cerebral stroke, can be inferred through anatomic differences within these patient's brains, through magnetic resonance imaging (MRI). Objectives: To compare cerebral and cerebellar volumes from patients with congestive heart failure due to Chagas disease or other causes, and identify possible predictors of brain and cerebellar atrophy in these patients. Methods: MRI was analyzed through the MRIcro version 1.40 software. Atrophy was determined by measuring the proportion each volume (brain and cerebellar) occupied within their respective intracranial volume. Linear regression was used to identify possible predictors. Results: 150 patients were studied, 75 with Chagas disease and 75 without. In relation to possible predictors: we found a decrease in cerebellar and cerebral volumes with age, and men had larger brains and cerebellums when compared to women. Coronary artery disease and decreased ejection fraction are related to larger cerebral atrophy. Conclusion: Chagas disease was not found to be a predictor of brain or cerebellar atrophy.

Key-words: 1. Chagas disease; 2. heart failure; 3. central nervous system; 4. atrophy.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martins-Melo FR, Alencar CH, Ramos AN, Heukelbach J. Epidemiology of mortality related to Chagas' disease in Brazil, 1999-2007. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012 Jan;6(2):1508.
2. Nunes MCP, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 27;62(9):767–76.
3. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):516–8.
4. Pereira PC, Navarro EC. Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. 2013 Jan;19(1):34.
5. Tafuri WL. Patologia das Principais Doenças Tropicais no Brasil: Doença de Chagas. In: Brasileiro Filho G. *Bogliolo Patologia*. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 1030-54.
6. Castro I, Andrade JP, Paola AAV, Vilas-Boas F, Oliveira GMM, Marin-Neto JA, et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):01–48.
7. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simões MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation*. 2007 Mar 6;115(9):1109–23.
8. Lescure F-X, Le Loup G, Freilij H, Develoux M, Paris L, Brutus L, et al. Chagas disease: changes in knowledge and management. *Lancet Infect Dis*. Elsevier Ltd; 2010 Aug;10(8):556–70.
9. Wackermann PV, Fernandes RMF, Elias Jr. J, Santos AC, Marques W, Barreira AA. Involvement of the central nervous system in the chronic form of Chagas' disease. *J Neurol Sci*. 2008 Jun 15;269(1-2):152–7.
10. Córdova E, Maiolo E, Corti M, Orduña T. Neurological manifestations of Chagas' disease. *Neurol Res*. 2010 Apr;32(3):238–44.
11. Oliveira-Filho J, Vieira-de-Melo RM, Reis PS, Lacerda AM, Neville IS, Cincura C, et al. Chagas disease is independently associated with brain atrophy. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1363–5.

12. Mangone CA, Sica REP, Pereyra S, Genovese O, Segura E, Riarte A, et al. Cognitive impairment in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatria*. 1994;(52):200-03.
13. Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Uchoa E, Firmo J, Ribeiro AL, Ferri CP, et al. A population-based study of the association between *Trypanosoma cruzi* infection and cognitive impairment in old age (the Bambui Study). *Neuroepidemiology*. 2009 Jan;32(2):122–8.
14. Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, Faical F, Torreao JA, Villar FAGA, et al. Chagas Disease Is an Independent Risk Factor for Stroke: Baseline Characteristics of a Chagas Disease Cohort. *Stroke*. 2005 Sep;36(9):2015–7.
15. Garritano CR, Luz PM, Lucia M, Pires ME, Barbosa MS, Batista KM. Analysis of the Mortality Trend due to Cerebrovascular Accident in Brazil in the XXI Century. *Arq Bras Cardiol*. 2012;98(6):519-27.
16. Pitella JEH. Central Nervous System Involvement in Chagas' Disease: an updating. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1993;(35):111-16.
17. Cheto de Queiroz A, Ramos EAG. Estudo Anatomo-patológico do Encéfalo na Cardiomegalia Idiopática. *Arq Neuro-psiquiatria*. 1979;37(4):405-410.
18. Scahill RI, Frost C, Jenkins R, Whitwell JL, Rossor MN, Fox NC. A Longitudinal Study of Brain Volume Changes in Normal Aging Using Serial Registered Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*. 2003;60:989-994.
19. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:241-251.
20. Resnick SM, Goldszal AF, Davatzikos C, et al. One-year age changes in MRI brain volumes in older adults. *Cereb Cortex*. 2000;10:464-472.
21. Ruigrok ANV, Salimi-Khorshidi G, Meng-Chuan L, Baron-Cohen S, Lombardo MV, Tait RJ, Suckling J. A Meta-Analysis of Sex Differences in Human Brain Structure. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;39:34-50.
22. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Uritas LJ, Billing B, Bryan N. Sex Differences in Brain Aging. *Arch Neurol*. 1998;55:169-179.

23. Vogels RLC, Van der Flier WM, Van Harten B, Gouw AA, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Patients with Heart Failure.

24. Dias JS, Lacerda AM, Vieira-de-Melo RM, Viana LC, Jesus PAP, Reis FJFB, et al. Cognitive Dysfunction in Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(1):27-33.

X. ANEXOS

ANEXO I

PROJETO CHADSS

PROJETO DE PESQUISA: NEUROIMAGEM NA DOENÇA DE CHAGAS (CHAGAS DISEASE SCAN STUDY – CHADSS)

1. Resumo

As doenças cerebrovasculares (DCV) são uma preocupação de saúde pública internacional, particularmente em países em desenvolvimento onde existem recursos limitados para cuidar de uma população com expectativa de vida crescente. Uma das principais causas de DCV no Brasil é a doença de Chagas, infecção parasitária que afeta 18 milhões de habitantes e causa importante de insuficiência cardíaca congestiva na América Latina. A doença de Chagas aumenta o risco de DCV através de dois mecanismos conhecidos: doença cardíaca estrutural e inflamação crônica. Embora a inflamação esteja associada a maior risco de DCV e pior evolução clínica, seu papel tem sido relacionado principalmente à aterogênese. Inflamação crônica pode resultar em disfunção endotelial e estimular o sistema hemostático, aumentando a produção sistêmica de fibrina e ativação plaquetária. Pacientes que desenvolvem cardiomiopatia chagásica estão por esse motivo expostos a um alto risco de cardioembolia. Pacientes com DCV geralmente sobrevivem, mas podem permanecer com morbidade significativa afetando sua saúde, produtividade e qualidade de vida. Portanto, as consequências sociais e econômicas da DCV são devastadoras. Durante a primeira fase do estudo, podemos estabelecer uma infraestrutura de colaboração entre os grupos de pesquisa no Brasil e Estados Unidos e coletar dados preliminares. Encontrou-se uma associação entre doença de Chagas e DCV que foi independente da presença de cardiomiopatia. Disfunção cognitiva e atrofia cerebral também ocorreram independentemente da presença de cardiomiopatia. Os biomarcadores orosomucoide, neprilisina, interleucina-6 (IL-6) e metaloproteinase matricial-9 (MMP-9) foram identificados como alvos diagnósticos e terapêuticos potenciais na doença de Chagas. Como parte desta fase, objetivamos: (1) estabelecer marcadores de risco para DCV de imagem na ressonância magnética cerebral em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) de etiologia chagásica; (2) determinar se biomarcadores podem prever o risco de DCV em pacientes com ICC de etiologia chagásica; e (3) avaliar a eficácia do tratamento antiplaquetário na redução de eventos de microembolia cerebral detectados em pacientes com ICC de etiologia chagásica. O objetivo de longo prazo desse projeto é estabelecer métodos não-invasivos de estratificação de risco e predição de prognóstico em pacientes com doença de Chagas. Esse projeto também facilitará o desenvolvimento de novas estratégias anti-tripanosomiais, anti-inflamatórias e anti-trombóticas para prevenção e manejo de DCV no Brasil.

A equipe consiste de especialistas de múltiplas disciplinas que agirão como consultores para auxiliar na execução do estudo e no desenvolvimento de um projeto de pesquisa interdisciplinar mais amplo:

Dr. Jamary Oliveira Filho, MD, PhD, é professor Professor adjunto da matéria Neuroanatomia do departamento de Biomorfologia ICS-UFBA e coordenador do ambulatório de AVC no C-HUPES.

Dr. Bruce Coull, MD, é especialista em inflamação e coagulação em DCV e um experiente pesquisador clínico em ensaios clínicos; é chefe do serviço de Neurologia do University of Arizona Health Center.

Dr. Edgar Carvalho, MD, PhD, é pesquisador senior do CNPq estudando a resposta imune à tripanossomíase e leishmaniose; é Professor Titular de Medicina e chefe do grupo de pesquisa em imunologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Dr. Antonio Alberto Lopes, MD, PhD, é pesquisador clínico, atual Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da UFBA, dirigindo a Unidade de Epidemiologia Clínica da UFBA.

Dr. Luciana M.B. Oliveira, MD, PhD, é Professora Adjunta de Fisiologia e chefe do Laboratório de Biologia Molecular e Endocrinologia da UFBA.

Dr. Francisco J.F.B. Reis, MD, PhD, é cardiologista e chefe do Ambulatório de Cardiomiopatias do Ambulatório Magalhães Neto da UFBA.

Dr. Cristiane Abbehusen, MD, PhD, é Professora Substituta de radiologia na UFBA e ex-fellow de radiologia na Stanford University.

Dr. Pedro Antonio Pereira de Jesus, MD, MPH, é Professor Adjunto de neuroanatomia e um pesquisador em doenças cerebrovasculares na UFBA.

ANEXO II

FICHA DE COLETA – NEUROIMAGEM CHAGAS

Iniciais do investigador: _____ **No. Prontuário HUPES:** _____

VISITA BASAL

DATA: ____/____/____
 D D M M A A A A

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO - Todas as respostas devem ser NÃO para incluir o paciente.

	SIM	NÃO
Está em uso de anticoagulantes		
Usa prótese metálica, marcapasso ou cardioversor		
Apresenta história de câncer (exceto pele)		
Realiza diálise ou apresenta doença crônica parenquimatosa do fígado		
Teve evento trombotico sintomático (IAM, TVP/TEP) nos últimos 6 meses		
Já teve AVC alguma vez na vida		
Incapaz de obter consentimento informado do paciente ou responsável		

Questionário para verificar ausência de acidente vascular cerebral (QVSFS)

História da moléstia atual (Todas as respostas devem ser NÃO para incluir o paciente, com exceção da Q.2)

1. Seu medico informou que você teve um derrame ou AVC? SIM NÃO
2. Seu medico informou que você teve um AIT ou “princípio de derrame”? SIM NÃO

Revisão dos sintomas (Desde que tenham permanecido por tempo \geq 24 horas)

3. Você já apresentou subitamente fraqueza indolor em um lado do corpo? SIM NÃO
4. Você já apresentou subitamente dormência ou formigamento em um lado do corpo? SIM NÃO
5. Você já apresentou início súbito e indolor de perda de visão em um ou ambos os olhos? SIM NÃO
6. Você já perdeu subitamente metade de sua visão? SIM NÃO
7. Você já perdeu subitamente a capacidade para entender o que outras pessoas falavam? SIM NÃO
8. Você já perdeu subitamente a capacidade para falar ou escrever? SIM NÃO

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO (Critérios de FRAMINGHAM para diagnóstico de ICC)

2 critérios maiores ou 2 menores e 1 maior para incluir o paciente

MAIORES	SIM	NÃO
Dispneia paroxística noturna		
Ortopnéia		
Turgência jugular		
Estertores à ausculta pulmonar		
B3 à ausculta cardíaca		
Cardiomegalia ao Rx de Tórax		
Edema pulmonar ao Rx de tórax		
Pressão venosa central $>$ 16 cm H ₂ O		
Perda de peso \geq 4,5Kg em 5 dias em re- posta ao tratamento da ICC		
MENORES	SIM	NÃO
Edema MMII periféricos		
Tosse noturna		
Dispneia aos esforços		

Hepatomegalia		
Derrame pleural		
Taquicardia (FC maior que 120 bpm)		
Perda de peso $\geq 4,5$ Kg em 5 dias		
TEM DIAGNÓSTICO DE ICC DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE FRAMINGHAM	SIM	NÃO

Lembrar de questionar o paciente sobre:

- Disponibilidade para realizar os exames de imagem
- Claustrofobia

IDENTIFICAÇÃO:	
Paciente: _____	
Sexo: M (1) F (2) DN: ____/____/19____ Idade: ____ Raça: Branco(1) Negro(2) Mulato(3) Amarelo(4)	
Naturalidade: _____ Procedência _____ Profissão: _____	
Endereço Residencial Completo: _____	
Cidade: _____ CEP _____ - Estado _____	
Telefone: (____) _____ Tel 02: (____) _____	
DIAGNÓSTICO DA MIOCARDIOPATIA:	
MCC (1) Isquêmica (2) Hipertensiva (3) Álcool (4) Idiopático (5) Valvulopatia Reumática (6)	
Periparto (7) Miocardite Viral (8) Outras (9) Miocardite Hipertrofica (10)	
Tem Chagas? S (1) N (2)	
Classe Funcional: I II III IV Ano do Diagnóstico: _____	
IAM PRÉVIO: S (1) N (2) Data: ____/____/____	
Usa Antiagregante S (1) N (2) Usa Estatina S (1) N (2) Tabagismo atual S (1) N (2)	
DM S (1) N (2) DAC S (1) N (2) HAS S (1) N (2)	

ESCOLARIDADE: Analfabeto (1) Fundamental Incompleto (2) Fundamental Completo (3)
Ensino Médio incompleto (4) Ensino Médio Completo (5) Superior Incompleto (6)
Superior Completo (7) Pós-graduação/mestrado/doutorado (8)

PARÂMETRO	PONTUAÇÃO
1a. Nível de consciência	0=alerta; 1=desperta com estímulo verbal; 2=desperta somente com estímulo doloroso; 3=resposta reflexa a estímulo algíco.
1b. Orientação: idade e mês	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
1c. Comandos: abrir/fechar olhos, apertar e soltar mão	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0=normal; 1=paresia do olhar conjugado; 2=desvio conjugado do olhar.
3. Campos visuais	0=normal; 1=hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção; 2=hemianopsia completa; 3=cegueira cortical.
4. Paresia facial	0=normal; 1=paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico); 2=paresia/segmento inferior da face; 3=paresia/segmentos superior e inferior da face.
5. Motor membro superior: braços entendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10 s. 6. Motor membro inferior: elevar perna a 30° deitado por 5 s.	0=sem queda; 1=queda, mas não atinge o leito; 2=força contra gravidade mas não sustenta; 3=sem força contra gravidade, mas qualquer movimento mínimo conta; 4=sem movimento. MSD MSE MID MIE
7. Ataxia apendicular	0=sem ataxia (ou afásico, hemiplégico); 1=ataxia em membro superior ou inferior; 2=ataxia em membro superior e inferior.

8. Sensibilidade dolorosa	0=normal; 1=déficit unilateral mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso); 2=paciente não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral.
9. Linguagem	0=normal; 1=afasia leve-moderada (compreensível); 2=afasia severa (quase sem troca de informações); 3=mudo, afasia global, coma.
10. Disartria	0=normal; 1=leve a moderada; 2=severa, ininteligível ou mudo; X=intubado.
11. Extinção/negligência	0=normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

TOTAL NIHSS: _____

EXAME FÍSICO: Peso _____ Alt.: _____ PA: _____ / _____ mmHg FC _____ bpm FR _____ irpm

Estase jugulares a 45°: Não (1) Sim (2)

Estertores Não (1) Sim, em bases (2) Sim, em terço médio (3) Sim, EAP (4)

Sopro sistólico: Não (1) Sim (Ao _____/VI; mitral _____/IV; tricúspide _____/VI; pulmonar _____/VI)

Sopro diastólico: Não (1) (Ao _____/VI; mitral _____/IV; tricúspide _____/VI; pulmonar _____/VI)

Frêmito Não (1) Sim (2) **Atrito pericárdico** Não (1) Sim (2) **Ictus:** Não (1) Sim: _____ EIC

Ascite Não (1) Sim (2) **Hepatomegalia** Não (1) Sim (2) **Edema em extremidades:** Não (1) Sim (/4+)

Hb: _____ **Ht:** _____

ELETROCARDIOGRAMA em _____ / _____ / _____:

Ritmo: Sinusal (1) Juncional (2) FA (3) Flutter (4) Marcapasso (5) Idioventricular (6)

Bloqueio AV: N (0) BAV 1º grau (1) BAV 2º grau tipo I □ (2) BAV 2º grau tipo II (3) BAV total (4) **BRE** Sim (1) Não (2) **BRD** Sim (1) Não (2) **BDAS** Sim (1) Não (2)

BDPI Sim (1) Não (2) **BDAM** Sim (1) Não (2) **Bloq. Sinusal** Sim (1) Não (2)

Arritmias Supraventriculares:

Extrassístoles supraventriculares (1) Salvas de ESSV (2) Ausência de arritmia SV (3)

Arritmias Ventriculares:

Extrassístoles ventriculares (1) Salvas de ESV (2) Ausência de arritmia Ventricular (3)

Sobrecarga: AE Sim (1) Não (2) VE Sim (1) Não (2) AD Sim (1) Não (2) VD Sim (1) Não (2)

Zona eletricamente inativa Sim (1) Não (2)

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO em _____ / _____ / _____

AE: _____

Dados do VE:

DD _____ DS _____ FE _____ Delta _____ Par.Post. _____ Septo _____

Alteração Segmentar:

Septal Sim (1) Não (2)

Lateral Sim (1) Não (2)

Posterior Sim (1) Não (2)

Inferior Sim (1) Não (2) **Anterior** Sim (1) Não (2) **Apical** Sim (1) Não (2)

Comprometimento do VE: Sim (1) Não (2)

Comprometimento de VD: Sim (1) Não (2)

Prolapso Mitral Não (1) Sim (2)

Estenose mitral Não (1) Sim (2)

Calcificação mitral Não (1) Sim (2)

Válvula metálica Não (1) Sim (2)

Bioprótese valvar Não (1) Sim (2)

Aneurisma em ápice de VE Não (1) Sim (2)

Aneurisma atrial septal Não (1) Sim (2)

Forame oval patente Não (1) Sim (2)

Turbulência atrial(“smoke”) Não (1) Sim (2)

Mixoma atrial Não (1) Sim (2)

Endocardite bacteriana Não (1) Sim (2)

Endocardite não-bacteriana Não (1) Sim (2)

Trombo

Trombo em VE (1) Trombo em AE (2) Trombo em AD (3) Trombo em VD (4) AUSÊNCIA (9)

Função diastólica

Normal (1) Alt. Relaxamento (2) Pseudonormal (3) Restritivo (4)

Observações _____

SOROLOGIA PARA CHAGAS:	Dado perdido (0)	POSITIVA (1)	NEGATIVA (2)
-------------------------------	--------------------	----------------	----------------

QUALIDADE DE VIDA:

Mobilidade

(1) Não tem problemas para andar (2) Tem alguma dificuldade para andar (3) Está confinado à cama

Dor/desconforto

(1) **Não tem dor ou desconforto** (2) **Tem dor ou desconforto moderados** (3) **Tem dor ou desconforto extremos**

Auto-ajuda

(1) Não tem dificuldades para se cuidar (2) Tem algumas dificuldades para se cuidar (3) É incapaz de se vestir ou tomar banho sozinho

Ansiedade/Depressão

(1) Não está ansioso ou deprimido (2) Está moderadamente ansioso ou deprimido (3) Está extremamente ansioso ou deprimido

Atividades habituais

(1) Não tem dificuldades para realizar atividades habituais (2) Tem alguma dificuldade p/ realizar atividades habituais

(3) É incapaz de realizar atividades habituais

Moradia

No. de pessoas que moram em sua casa (contando com o paciente): _____

Tipo de casa : (1) Taipa (2) Tijolo

Tipo de telhado: (1) Telha/laje (2) Palha (3) PVC/fibra de vidro

No. de quartos na casa: _____

FATORES DE RISCO:**Tabagismo:**

(3) Fuma atualmente

(1) Nunca fumou

(2) Fumou no Passado

Nº. Cigarros/dia _____ Nº. anos fumando _____ tem quantos anos que parou: _____

Etilismo:

passado (4) Ocasional no presente

(1) Nunca (2) Bebeu muito no passado mas parou (3) Ocasional no

(5) 1-2vezes/dia no presente (6) 3 ou mais vezes /dia no presente

ANEXO III

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Projeto de Pesquisa: Neuroimagem na Doença de Chagas (CHADSS - Chagas disease scan study)

Pesquisadores Responsáveis: Jamary Oliveira Filho, Francisco Reis, Karen Furie e Pedro Antônio Pereira de Jesus

Justificativa e Objetivo

Estamos solicitando sua participação em um projeto de pesquisa sobre doença de Chagas. A doença de Chagas é uma doença frequente em nossa região, causada por um agente transmitido pela picada do barbeiro. A maioria das pessoas manifesta a doença com problemas no coração, como arritmias, falta de ar, e inchaço nas pernas. Algumas pessoas, entretanto, podem desenvolver coágulos no coração que podem se desprender e causar entupimento de artérias no cérebro, o chamado “derrame cerebral”. Esta pesquisa visa descobrir quais são essas pessoas em risco para desenvolver esses derrames cerebrais.

Procedimentos

O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Cardiomiopatias do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (HUPES) com cerca de 500 pacientes. Como parte do estudo, todos os participantes serão avaliados por um dos pesquisadores responsáveis e responderão a um questionário estruturado e terão sangue colhido para exame. Uma parte desse material será analisada imediatamente para pesquisa de fatores no sangue que aumentem o risco de derrame cerebral. Outra parte do material será guardada para estudar características do seu código genético (material presente em todas as células do seu corpo e que diferenciam você de outras pessoas). Este material guardado só será utilizado em outras pesquisas com a sua autorização mediante assinatura de um novo termo de consentimento. Não serão realizadas intervenções cirúrgicas como parte desse estudo.

Como parte do estudo será realizado um exame de ultrassonografia cerebral (Doppler transcraniano) para avaliar a circulação do sangue no cérebro, que permitirá avaliar a presença de coágulos nos vasos do cérebro e desta maneira determinar o risco do desenvolvimento de derrame. A realização deste exame não provoca dor ou exposição a raio X ou qualquer complicação. Será colocado um pequeno transdutor (pequeno objeto semelhante a um microfone) em contacto com a sua pele na região temporal (têmporas) sem provocar dor com leve pressão, sendo necessário que permaneça deitado e sem

mexer muito a cabeça durante aproximadamente 1 hora, podendo interromper o exame por alguns minutos para descanso ou mesmo parar o exame se desejar.

Não sabemos o real significado desses pequenos coágulos localizados nos vasos do cérebro. Por esse motivo, metade dos pacientes receberá uma medicação anticoagulante, para “afinar” o sangue e evitar a formação de novos coágulos, chamada ácido acetil-salicílico (AAS), durante 1 (uma) semana. Ao final desta semana será repetido o estudo de Doppler transcraniano. Os dois grupos de pacientes (usando ou não AAS) serão aconselhados quanto à prevenção primária habitual de derrame cerebral.

Por fim, será realizado um exame de ressonância magnética cerebral que irá determinar se já houve algum derrame cerebral, mesmo que não tenha gerado sintomas. Para realizar esse exame, os participantes irão comparecer a uma clínica de radiologia (Image Memorial) em dia previamente agendado, deitarão em uma mesa de exame, e aguardarão cerca de 20 minutos enquanto o aparelho tira várias fotos do cérebro. Os pacientes que apresentarem sinais de derrame cerebral na ressonância magnética ou coágulos no Doppler transcraniano serão aconselhados quanto à prevenção habitual de derrame cerebral.

Esclarecimentos sobre a pesquisa

Sua assistência médica continuará sendo realizada no HUPES. Qualquer dúvida sobre a pesquisa poderá ser esclarecida por um dos pesquisadores (Dr. Jamary Oliveira Filho – tel. 3353-5156 ou 9162-0954, e Francisco Reis – tel. 9982-2808). Ambos os pesquisadores e o Comitê de Ética em Pesquisa estão localizados no HUPES, Rua Augusto Viana, sem número: Bairro Canela, CEP 40110-060, tel. 3283-8000.

Riscos e Benefícios

Risco mínimo (<1%) é associado com a retirada de sangue para o estudo, como inflamação, infecção e formação de hematoma no local da retirada do sangue. Esses efeitos podem ser revertidos com uso de medicação local ou mesmo espontaneamente. Não há efeitos adversos conhecidos do Doppler transcraniano ou da ressonância magnética. O som do aparelho de ressonância magnética pode incomodar, mas protetores de ouvido serão fornecidos para minimizar esse incômodo. O medicamento AAS raramente (<1%) pode estar associado a reação alérgica, sangramento nas fezes, vômitos, náuseas, zumbido, broncoespasmo e

síndrome de Reye (este último somente em crianças). No caso de apresentar qualquer uma destas reações você deverá fazer contato imediato com um dos pesquisadores do estudo, o qual garantirá o tratamento desses sintomas.

Não há benefício direto na participação desse estudo. Você estará ajudando a médicos e outros pacientes a compreenderem melhor essa doença e como potencialmente evitá-la e tratá-la melhor.

Liberdade de Recusa ou Desistência

A participação nesse estudo é voluntária. Caso não queira participar nesse estudo, seu cuidado médico continuará a ser o mesmo de qualquer outro paciente. Em qualquer momento poderá desistir do estudo sem que isto afete os cuidados médicos a que tem direito.

Sigilo e Privacidade

Seu nome e registro médico serão mantidos em total sigilo pelos pesquisadores. As fichas serão guardadas em local lacrado inacessível a outros médicos ou curiosos.

Custos

Não haverão gastos por parte dos pacientes. Haverá ressarcimento do valor do transporte quando o motivo do transporte tiver sido exclusivamente para a pesquisa. Não haverá ressarcimento de transporte para as consultas médicas de rotina no ambulatório.

É garantido ao paciente uma indenização em casos de danos diretos decorrentes da participação deste estudo.

Tendo lido o conteúdo acima, concordo e subscrevo-me abaixo,

_____	_____
Paciente	Data
_____	_____
Pesquisador	Data

ANEXO IV

PARECER DO CEP

Parecer Consubstanciado de Projeto

Título do Projeto: Neuroimagem na doença de Chagas (Chagas Disease Scan Study - CHADSS).

Pesquisador Responsável Jamary Oliveira Filho

Data da Versão 07/05/2010

Cadastro 36/10

Data do Parecer 28/03/2011

Grupo e Área Temática I.8 Cooperação estrangeira

Objetivos do Projeto

Objetivo específico 1: Determinar a prevalência de alterações na ressonância magnética cerebral de pacientes com ICC de etiologia chagásica quando comparada à ICC não-chagásica.

Hipótese 1: Infartos silenciosos detectados na ressonância magnética serão mais comuns em pacientes com ICC de etiologia chagásica em comparação a outras etiologias (e.g., isquêmica, idiopática).

Hipótese 2: Atrofia cerebral será mais comum em pacientes com ICC de etiologia chagásica em comparação a outras etiologias (e.g., isquêmica, idiopática).

Hipótese 3: O volume das lesões em hipersinal na substância branca será maior em pacientes com ICC de etiologia chagásica em comparação a outras etiologias (e.g., isquêmica, idiopática).

Objetivo específico 2: Determinar se os níveis de biomarcadores inflamatórios estão elevados em pacientes portadores de ICC de etiologia chagásica.

Hipótese 1: Os níveis médios de orosomucoide, interleucina-6 (IL-6), metaloproteinase-9 e neprilisina serão mais elevados em pacientes com ICC de etiologia chagásica em comparação a outras etiologias (e.g., isquêmica, idiopática).

Hipótese 2: Os níveis médios mais elevados de orosomucoide, interleucina-6 (IL-6), metaloproteinase-9 e neprilisina irão prever a ocorrência de infartos silenciosos, lesões hipersinal de substância branca e sinais de microembolia (SME) em pacientes com ICC de etiologia chagásica.

Objetivo específico 3: Avaliar a eficácia de AAS na redução da taxa de microembolia cerebral em pacientes com ICC de etiologia chagásica.

Hipótese 1: SME detectados no Doppler transcraniano serão mais comuns em pacientes com ICC de etiologia chagásica em comparação a outras etiologias (e.g., isquêmica, idiopática).

Hipótese 2: A proporção de pacientes chagásicos com SME irá diminuir após 1 semana de tratamento com AAS.

Hipótese 3: Os níveis de orosomucoide, IL-6, metaloproteinase-9 e neprilisina irão reduzir com terapia com AAS.

Sumário do Projeto

Durante a última fase desse estudo, estabelecemos uma infraestrutura de colaboração entre grupos de pesquisa do Brasil e Estados Unidos. O objetivo de longo prazo desse projeto é estabelecer métodos não-invasivos para quantificar risco e prognóstico de DCV em pacientes com doença de Chagas no Brasil, um passo na direção do desenvolvimento de estratégias de prevenção e manejo direcionados nas DCV. Adicionalmente, esta fase nos permitirá analisar dados de neuroimagem e biomarcadores inflamatórios, genéticos e de coagulação em 500 pacientes com ICC (250 chagásicos, 250 não-chagásicos) [...]

5. Metodologia

5.1. Equipe e definição de tarefas

O objetivo principal desse projeto de 5 anos será desenvolver uma infraestrutura de pesquisa em DCV formada por investigadores e recursos. A maior parte da pesquisa clínica (>50%) será realizada no Brasil, especificamente o recrutamento do sujeito de pesquisa, coleta de dados e amostras biológicas, entrada e análise dos dados. A ressonância magnética e Doppler transcraniano (objetivos 1 e 3) também serão realizados no Brasil. Os testes laboratoriais (objetivos 2 e 3) serão realizados em Boston, Massachusetts.

5.2. Estratégia do estudo:

O estudo será do tipo caso-controle usando uma abordagem multi-modal para estratificação de risco para DCV em pacientes com ICC de etiologia chagásica. Primeiramente, avaliaremos os achados na ressonância magnética para estabelecer quais características estão associadas com risco de DCV que seriam específicas da doença de Chagas. Segundo, compararemos a detecção de SME ao Doppler transcraniano em pacientes chagásicos e não-chagásicos, além de avaliar a presença de SME como desfecho alternativo para testar eficácia terapêutica de medicamentos. Finalmente, mediremos os níveis de biomarcadores que identificamos como elevados ou com aumento de expressão gênica na primeira etapa do atual estudo.

A premissa deste estudo é que inflamação e ativação secundária do sistema hemostático aumenta o risco individual de formação de trombos e subsequente DCV embólica, especialmente na presença de uma lesão miocárdica estrutural como cardiomiopatia dilatada. Enquanto os biomarcadores séricos e plasmáticos permitirão estimar o grau de ativação da cascata inflamatória, ressonância magnética e Doppler transcraniano ampliarão nossa capacidade para detectar lesão cerebral silenciosa e risco elevado para DCV.

O presente estudo será realizado em 5 anos. Como já há um mecanismo para identificar pacientes com cardiomiopatia e DCV no Brasil, será possível iniciar o recrutamento sem demora. Os testes genéticos e hematológicos serão realizados à medida que o recrutamento ocorre. Antecipamos recrutar 2-4 pacientes por semana. No estágio anterior deste projeto, 200 pacientes foram estudados e avaliados para diversos biomarcadores. Atualmente, propomos um estudo prospectivo de 500 pacientes.

5.3. Amostra

A amostra consistirá de 500 pacientes acima de 18 anos de idade com ICC, sem antecedente de DCV.

5.4. Local do estudo

Os pacientes serão recrutados consecutivamente no Ambulatório de Cardiomiopatias do Ambulatório Magalhães Neto do HUPES. O Ambulatório de Cardiomiopatias acompanha cerca de 700 pacientes com diversas causas de ICC, sendo que a doença de Chagas compõe 52% dos casos. As DCV são um fator determinante de incapacidade, presente em 10% dos pacientes com cardiomiopatias. O ambulatório é afiliado ao HUPES, hospital universitário de cerca de 300 leitos onde Dr. Edgar Carvalho, colaborador nesse estudo, chefia uma enfermaria de 30 leitos dedicada a Medicina Interna. Os centros administrativos, laboratorial e consultórios estão todos dentro de uma distância máxima de 200m um do outro.

Página.

Outro local do estudo será o Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do Hospital Ana Neri.

Este ambulatório acompanha cerca de 300 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva

e recrutará pacientes em paralelo com o ambulatório do HUPES.



Para casos e controles, no dia do recrutamento, será realizada uma revisão do prontuário e

uma entrevista estruturada do paciente para obter os seguintes dados:

5.5.3. Avaliações:

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Coleta de amostras: No dia do recrutamento, todos os pacientes terão amostras de sangue colhidas.

Uma nova amostra de sangue será colhida após 1 semana naqueles pacientes com SME ao

Doppler transcraniano.

laboratório de Dr. Edgar Carvalho para sorologia para Chagas.

As amostras serão reunidas e enviadas a Boston em gelo seco por courier expresso a cada

6 meses.

5.5.4. Análise de Laboratório

Sorologia para Chagas

A presença de sorologia positiva para doença de Chagas será determinada no laboratório de

Dr. Edgar Carvalho

5.6. Ressonância magnética

5.7. Doppler Transcraniano

5.8. Tratamento com ácido acetil-salicílico (AAS)

Pacientes sem qualquer dos critérios de exclusão serão randomizados para receber 300mg

de AAS ou nenhum tratamento adicional de forma aberta.

A duração de 7 dias de tratamento foi baseado na eficácia esperada de inibição plaquetária

nesse intervalo curto, que deve reduzir as taxas de "dropout" a um número mínimo.

5.9. Manejo dos dados

O compartilhamento de dados entre investigadores em Boston e Brasil será realizado

através do envio por correio do banco de dados eletrônico juntamente com as amostras de

sangue. O banco de dados eletrônico não irá conter nenhum identificador pessoal.

5.5.5 Dados incompletos

Embora não antecipemos níveis elevados de dados clínicos, de imagem ou de biomarcadores incompletos (<15%) nesse estudo, como dados incompletos ocorrem devido

a morte ou outros motivos relacionados à doença ou tratamento, suposições relacionadas

ao processo de "dropout" devem ser considerados para evitar vies. Por esse motivos

usaremos modelos de mistura de padrões (pattern-mixture models) para administrar dados

incompletos não-ignoráveis. Os modelos de mistura de padrões categorizam diferentes

padrões de valores incompletos no banco de dados para uma variável preditora, e essa variável preditora é incorporada no modelo estatístico de interesse.

6. Viabilidade e financiamento
O atual projeto apresenta 3 fontes de financiamento de órgãos de fomento à pesquisa.

<i>Aspectos relevantes para avaliação</i>	<i>Situação</i>
Título	Adequado
Relação dos Pesquisadores	Adequada
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Sim
Local de Realização	Própria instituição
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas
Introdução	Adequada
Objetivos	Adequados
Método	
Tipo de projeto	Pesquisa em Seres Humanos
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 500 Na Instituição 500
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benefício	Adequada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Armazenamento de material biológico	Adequado
Instrumentos de coleta de dados	Adequados
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Adequado
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim
Cronograma	Adequado
Data de início prevista	05/2010
Data de término prevista	05/2015
Orçamento	Adequado
Solicita recursos à instituição	Não
Fonte de financiamento externa	Outras fontes
Referências Bibliográficas	Adequadas

Recomendação

Aprovar

Comentários Gerais sobre o Projeto

Projeto Aprovado.

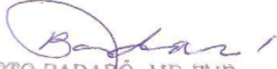
O Projeto em questão atende aos requisitos definidos pelos princípios bioéticos para pesquisa em seres humanos, exigidos pelas resoluções do CNS.

• O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

• O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

• O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ____/____/____ e ao término do estudo.


ROBERTO BADARÓ, MD PHD
Coordenador CEP
CHUPES