

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ASSOCIADO À DOENÇA DE CHAGAS**

**Belo Horizonte**

**Novembro**

**2016**

**Fidel Castro Alves de Meira**

**CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR  
CEREBRAL ASSOCIADO À DOENÇA DE CHAGAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Co-orientador: Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes

Belo Horizonte

Novembro

2016

FIDEL CASTRO ALVES DE MEIRA

**CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ASSOCIADO À DOENÇA DE CHAGAS.**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Prof. Jaime Arturo Ramírez  
Reitor.

Profa. Denise Maria Trombet de oliveira  
Pró-Reitor de Pós Graduação.

Profa. Andréa Mara Macedo  
Diretor do Instituto de Ciências Biológicas.

Prof. Fabrício de Araújo Moreira  
Coordenador do Curso de Pós Graduação em Neurociências.

043

Meira, Fidel Castro Alves de.

Características do acidente vascular cerebral associado à doença de Chagas.  
[manuscrito] / Fidel Castro Alves de Meira. - 2016.

81 f. : il. ; 29,5 cm.

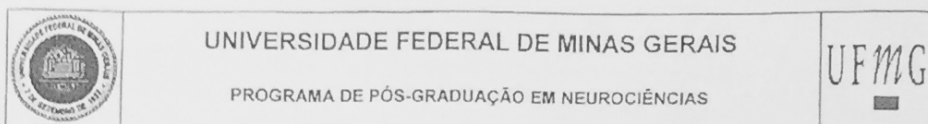
Orientador: Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior. Co-orientadora: Profa.  
Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de  
Ciências Biológicas.

1. Doença de Chagas. 2. Miocardiopatia chagásica. 3. Acidente vascular  
cerebral. 4. Neurociências - Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Nunes,  
Maria do Carmo Pereira. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de  
Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

# FOLHA DE APROVAÇÃO



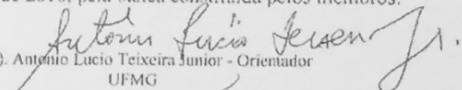
## FOLHA DE APROVAÇÃO

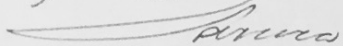
CARACTERÍSTICAS DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ASSOCIADO À  
DOENÇA DE CHAGAS

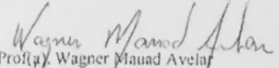
**FIDEL CASTRO ALVES DE MEIRA**

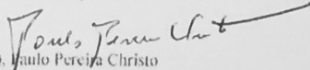
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 09 de novembro de 2016, pela banca constituída pelos membros:

  
Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador  
UFMG

  
Prof(a). Maria do Carmo Pereira Nunes  
UFMG

  
Prof(a). Wagner Mauad Avelar  
Unicamp

  
Prof(a). Paulo Pereira Christo  
SCMBH

Belo Horizonte, 16 de novembro de 2016.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira e à Profa. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes, por toda a ajuda dispensada para a concretização desta jornada e pelas ideias inspiradoras para novos trabalhos.

Aos colegas do Hospital Risoleta Tolentino Neves, do Hospital Madre Teresa e do Hospital das Clínicas da UFMG, que seguraram as pontas nos momentos em que precisei me dedicar aos estudos.

A toda equipe da Unidade de AVC do Hospital Risoleta Tolentino Neves, pela parceria e troca de conhecimentos.

À equipe do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, pelas ricas discussões, conselhos e ensinamentos.

À Prof. Dra. Conceição Machado (*in memoriam*) e ao Prof. Dr. Francisco Cardoso, que me acolheram, enquanto estudante de Medicina, para iniciar os trabalhos relacionados à pesquisa científica.

Aos pacientes, razão maior do exercício da medicina.

A Deus, pela saúde e pela oportunidade de trabalho, estudo e aprendizado.

Aos meus amigos que, mesmo “não especificamente sobre o trabalho”, sempre me apoiaram com todo o bom humor.

À minha mãe, exemplo de perseverança, que me deu toda a base para a construção desta carreira.

À Daiane, amor da minha vida, que sempre incentiva meu crescimento pessoal.

“and how many times must a man look up,  
before he can see the sky?”

Bob Dylan

## RESUMO

A doença de Chagas (DC) compreende uma patologia infecciosa causada pelo parasita protozoário *Trypanosoma cruzi*. Estima-se que são cerca de 5,7 milhões de pessoas infectadas por este parasita na América Latina.

A principal forma clínica da DC é a miocardiopatia chagásica, que afeta de 20 a 30% das pessoas infectadas e pode provocar alterações estruturais (como a formação do aneurisma apical) e do ritmo cardíaco (como fibrilação atrial). Estas são relacionadas à ocorrência de fenômenos tromboembólicos, entre eles o acidente vascular cerebral (AVC). Outros mecanismos são propostos para a relação entre DC e AVC como a microvasculopatia cerebral e endurecimento da parede arterial.

Este estudo foi realizado a partir da revisão dos prontuários eletrônicos de pacientes admitidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves por AVC isquêmico agudo. Os dados relativos a características demográficas, fatores de risco cardiovasculares (incluindo o diagnóstico de DC), medicamentos em uso, exames complementares, tempo de internação, realização de trombólise venosa com alteplase e mortalidade intra-hospitalar foram registrados. Os pacientes com DC admitidos por AVC isquêmico agudo foi comparado com pacientes com AVC isquêmico agudo sem DC (na proporção de 1:4). O presente estudo foi submetido para avaliação e aprovado pelo COEP UFMG.

Foram incluídos neste estudo 558 pacientes, sendo 490 com diagnóstico de AVC isquêmico. Vinte e dois pacientes eram portadores de DC. O grupo sem DC contou com 88 pacientes. Os grupos foram comparáveis em parâmetros como sexo, idade e tempo de internação. O mecanismo etiológico cardioembólico predominou no grupo com DC (77,3%;  $p < 0,001$ ), enquanto o mecanismo indeterminado predominou no outro grupo. Também foi observada diferença estatisticamente significativa na ocorrência de hipertensão arterial sistêmica (81,8%;  $p = 0,023$ ) no grupo sem DC e de cardiopatia (68,2%;  $p < 0,001$ ) e AVC ou ataque isquêmico transitório prévios (50,0%;  $p = 0,016$ ) no grupo de chagásicos. Este mesmo grupo também apresentou percentual maior de utilização de anticoagulantes orais (22,7%;  $p = 0,008$ ). A taxa de



tratamento trombolítico endovenoso também foi similar entre os grupos. Os achados relativos ao estudo ecográfico das artérias cervicais não mostraram diferença significativa entre os grupos. Os dados ecocardiográficos mostraram proporção significativamente maior de segmentos acinético ou hipocinético do ventrículo esquerdo, encontro de trombo em ventrículo esquerdo, de aneurisma apical e menor média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo entre os pacientes portadores de DC. O óbito hospitalar foi semelhante entre os dois grupos.

Conclui-se que os pacientes com DC e AVC apresentam diferenças clínicas, principalmente relacionadas a alterações cardíacas, quando comparados a pacientes com AVC isquêmico sem DC.

Palavras-chave: acidente vascular cerebral isquêmico, doença de Chagas, miocardiopatia chagásica

## ABSTRACT

Chagas disease (CD) is an infectious disease caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. It is estimated that 5.7 million people are infected by this parasite in Latin America.

Chagasic cardiomyopathy is the main clinical form of CD and it affects 20 to 30% of infected individuals. Structural cardiac changes (i.e. apical aneurism) and cardiac rhythm disturbances (i.e. atrial fibrillation) may occur in this form of the disease. Both conditions are related to embolic phenomena like stroke. Other proposed mechanisms for the relation between CD and stroke are brain microvasculopathy and arterial wall stiffness.

This study was based in the review of medical records from patients admitted to Hospital Risoleta Tolentino Neves due to acute ischemic stroke (AIS). Data regarding demographics, cardiovascular risk factors (including CD diagnosis), medications, laboratory results, time for discharge, treatment with venous alteplase and in-hospital mortality were recorded. AIS patients with CD were compared to non-CD AIS patients (in a 1:4 proportion). This study was evaluated and approved by the local ethics committee.

Five hundred fifty eight patients were included in this study, being 490 with AIS diagnosis. Twenty two had CD. For comparison, 88 patients with non-CD related stroke were selected. CD and non-CD groups were similar regarding gender, age and hospital stay. Cardioembolic stroke was the main stroke subtype in the CD group (77.3%;  $p<0.001$ ) while stroke of undetermined etiology predominated in non-CD group. Hypertension was statically more prevalent in non-CD group (81.8%;  $p=0.023$ ), while cardiopathy (68.2;  $p<0.001$ ) and previous stroke or transient ischemic attack (50.0%;  $p=0.016$ ) were more prevalent in CD group. This group also had a significant difference for the use of oral anticoagulation (22.7%;  $p=0.008$ ). Endovenous alteplase use were similar in both groups. Cervical artery ultrasound findings did not show statistical difference between the two groups. Echocardiography data analysis showed a significantly greater proportion of myocardial hypokinesia, myocardial akinesia, left ventricular thrombus, apical

aneurism and lower left ventricular ejection fraction among CD patients. Hospital mortality was similar between the two groups.

In conclusion, patients with CD and stroke show clinical differences, mainly related to heart problems, when compared to patients with ischemic stroke without CD.

Keywords: ischemic stroke, Chagas' disease, chagasic myocardopathy.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Estudos que compararam características clínicas de pacientes internados por AVC, com e sem doença de Chagas .....	30
TABELA 2 - Comparação das características demográficas entre os grupos de pacientes com (n=22) e sem (n=88) de doença de Chagas .....	45
TABELA 3 - Frequência de fatores de risco cardiovascular, registrados no prontuário dos pacientes da população estudada .....	47
TABELA 4 - Medicamentos em uso pela população estudada, em classe farmacológica ou nome do medicamento, de acordo com o registro de prontuário .	49
TABELA 5 - Achados eletrocardiográficos registrados nos prontuários dos pacientes estudados .....	50
TABELA 6 - Achados de ecografia cardíaca dos 110 pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo no Hospital Risoleta Tolentino Neves, comparando-se grupos com e sem doença de Chagas .....	52
TABELA 7 - Achados de ecografia vascular dos 110 pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo no Hospital Risoleta Tolentino Neves, comparando-se grupos com e sem doença de Chagas .....	54

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - Evolução do número de pacientes portadores (prevalência) e do número de casos novos (incidência) de doença de Chagas na América Latina..... 22

FIGURA 1 - Imagem de ecodopplercardiograma demonstrando aneurisma em ápice do ventrículo esquerdo..... 33

FIGURA 2 - Fluxograma utilizado para a constituição da amostra analisada.....39

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>Abreviatura/sigla</b>	<b>Significado</b>
AIS	Acute ischemic stroke
AIT	Ataque isquêmico transitório
ASI	Aneurisma de septo interatrial
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CD	Chagas' Disease
CIV	Comunicação intraventricular
COEP	Comitê de ética em pesquisa
DALY	Disability-adjusted life-years
DC	Doença de Chagas
DF	Distrito Federal
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FOP	Forame oval patente
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
HAI	Hemoaglutinação indireta
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HRTN	Hospital Risoleta Tolentino Neves
IFI	Imunofluorescência indireta
LACI	Lacunar cerebral infarction
mRS	Modified Rankin Score
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPS	Organização Panamericana da Saúde
PACI	Partial anterior circulation infarction
POCI	Posterior circulation infarction

<b>Abreviatura/sigla</b>	<b>Significado</b>
RDA	Relaxamento diastólico anormal
rt-PA	Recombinant tissue-plasminogen activator
t-PA	Tissue-plasminogen activator
TACI	Total anterior circulation infarction
TC	Tomografia computadorizada
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UAVC	Unidade de AVC
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VE	Ventrículo esquerdo

## SUMARIO

Folha de aprovação	5
Resumo	8
Abstract	10
Lista de tabelas	12
Lista de figuras e gráficos	13
Lista de abreviaturas e siglas	14
1 - Introdução	19
2 - Revisão da literatura	22
2.1 Doença de Chagas	22
2.1.1 Epidemiologia	22
2.1.2 Formas clínicas da doença de Chagas	24
2.2 Acidente vascular cerebral	26
2.3 A relação entre doença de Chagas e AVC	30
3 - Objetivos	35
3.1 Objetivo geral	35
3.2 Objetivos específicos	35
4 - Metodologia	36
4.1 Considerações éticas	36
4.2 Desenho do estudo	36
4.3 Local do estudo	36
4.4 Coleta de dados	37
4.5 Pacientes	38
4.5.1 Critérios de inclusão	38
4.5.2 Critérios de exclusão	38
4.5.3 Processo de constituição dos grupos estudados	39
4.6 Instrumentos de medidas e procedimentos	40
4.6.1 Avaliação e cuidados clínicos	40



4.6.2	Definição de acidente vascular cerebral isquêmico	40
4.6.3	Classificação etiológica do AVC isquêmico	40
4.6.4	Eletrocardiografia	41
4.6.5	Ecocardiografia	41
4.6.6	Ecografia vascular	42
4.6.7	Tomografia computadorizada do encéfalo	43
4.6.8	Determinação laboratorial da Doença de Chagas	43
4.7	Análise estatística	44
4.8	Normatização bibliográfica	44
5 - Resultados		45
5.1	Características gerais da população estudada	45
5.2	Análise da presença de fatores de risco cardiovasculares	46
5.3	Análise dos medicamentos em uso à admissão hospitalar	47
5.4	Exames complementares	50
5.4.1	Dados de eletrocardiograma (ECG)	50
5.4.2	Dados de estudo ecográfico cardíaco	51
5.4.3	Dados de estudo ecográfico dos vasos cervicais arteriais	53
5.5	Trombólise venosa com alteplase (t-PA)	55
5.6	Evolução hospitalar	55
6 - Discussão		56
7 - Conclusões		67
8 - Apêndices e anexos		68
Anexo 1 - Aprovação do projeto de pesquisa junto ao NEPE/HRTN		68
Anexo 2 - Aprovação do projeto de pesquisa pelo COEP/UFMG		71
Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido		72
Apêndice 1 - Classificação dos subtipos do AVC isquêmico - Classificação de TOAST		74

APÊNDICE 1B - Fontes de cardioembolismo de médio e alto risco de acordo com a classificação dos subtipos do AVC isquêmico - Classificação de TOAST	75
Apêndice 2 - Critérios de inclusão e exclusão para o uso de alteplase no AVC isquêmico agudo	76
9- Referências bibliográficas	77

## 1 Introdução

A tripanossomíase americana foi descrita por Carlos Chagas, enquanto trabalhava em uma campanha contra a malária no interior de Minas Gerais, há mais de um século. Em relação a tal doença, foram descritos o agente etiológico, o vetor e o modo de transmissão (Chagas, 1909). Ela é transmitida por barbeiros da família *Reduviidae* infectados pelo *Trypanosoma cruzi* e é endêmica nas Américas do Sul e Central (Bern, 2015). Nestas regiões estima-se que cerca de 5,7 milhões de pessoas estejam infectadas. Nas últimas décadas, com a migração dos indivíduos infectados para áreas não-endêmicas, a doença de Chagas (DC) expandiu-se para outros países e tornou-se um problema global de saúde pública. Os Estados Unidos da América são o sétimo país em prevalência da DC com mais de 300.000 doentes (Rassi et al., 2012; WHO, 2015).

Atualmente, considera-se que a transmissão da DC no Brasil e em outros países das Américas do Sul e Central foi interrompida, certificada pela OMS/OPS em 2006. Apesar de taxa prevalência de DC estar em torno de 1% no Brasil e no México, estes dois países, juntamente com a Argentina, possuem 60% dos portadores desta enfermidade (Rassi et al., 2012).

A principal e mais grave manifestação da DC é a miocardiopatia, que pode acometer de 20 a 30% dos indivíduos infectados, apresentando-se clinicamente com insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo (Rassi et al., 2012). Estes podem estar associados a ocorrência do acidente vascular cerebral (AVC), o que torna a DC um fator de risco independente para o AVC (Paixao et al., 2009), condição reconhecida como importante causa de mortalidade e incapacidade (Brasil, 2010; Daroff e Bradley, 2012).

O mecanismo cardioembólico constitui a principal causa do AVC na DC. Fibrilação atrial (FA), devido a estase sanguínea e predisposição à formação de trombos no átrio esquerdo com possibilidade de embolização, pode ser uma importante fonte para cardioembolismo. Uma metanálise recente apontou que FA é mais encontrada em pacientes com sorologia positiva para DC, mas que tais resultados poderiam ser

falseados pela inclusão de pacientes saudáveis entre aqueles que não estavam infectados pelo *T. cruzi*. Considerando-se somente pacientes com miocardiopatia, a prevalência de FA é semelhante entre portadores e não portadores de DC (Cardoso et al., 2016). Já o estudo realizado em Bambuí, com seguimento por cerca de 10 anos, de pacientes idosos portadores e não portadores de DC, encontrou maiores taxas de FA entre os idosos portadores de DC e tal estado foi relacionado a maior taxa de mortalidade (Ribeiro et al., 2014).

A presença de aneurisma apical constitui fator de risco para eventos tromboembólicos nos pacientes com DC. O aneurisma apical predispõe à formação de trombos e altera a contratilidade miocárdica, contribuindo para a disfunção sistólica ventricular. Estudo brasileiro recente descreve aneurisma apical em em 10,8% dos pacientes com sorologia positiva para DC (Andrade et al., 2015). Estudos que avaliaram pacientes portadores de DC que apresentaram AVC encontraram uma prevalência maior de aneurisma apical, variando de 27,3% a 39,0% dos pacientes (Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2011; Nunes et al., 2015).

Outros mecanismos podem participar de forma importante na fisiopatologia do AVC relacionado à DC. Alterações da parede de grandes vasos, como enrijecimento de artérias carótidas, são descritas em pacientes chagásicos e tem relação com AVC (Dias Júnior, 2011). A ocorrência de microvasculopatia cerebral também foi sugerida como mecanismo fisiopatológico para o AVC no contexto da DC mesmo sem associação ao cardioembolismo (Nisimura et al., 2014). Outro possível mecanismo de AVC seria a ocorrência de um estado inflamatório sistêmico induzido pela DC que seria capaz de favorecer processos ateroscleróticos e trombofilicos (Guedes et al., 2016).

A prevalência de DC entre pacientes admitidos por AVC em um centro de reabilitação brasileiro (neste caso em Brasília/DF) pode chegar a 24,4%, sendo que o diagnóstico de DC era desconhecido por 38% dos indivíduos (Carod-Artal et al., 2003). Considerando-se a admissão por AVC agudo, a sorologia positiva para DC já foi relatada como 13,9% (Paixao et al., 2009).

Dessa forma, considerando a grande importância clínica e epidemiológica do acidente vascular cerebral e a associação com a doença de Chagas, o presente estudo se propõe avaliar as características clínicas e de propedêutica complementar do acidente vascular cerebral isquêmico na doença de Chagas, comparando-se às demais causas de AVC.

## 2 Revisão da Literatura

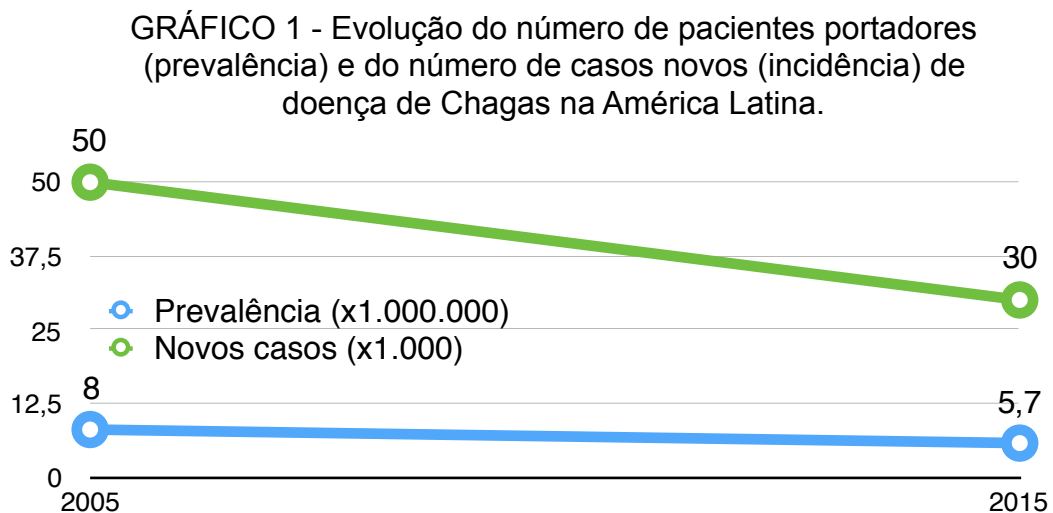
### 2.1 Doença de Chagas

#### 2.1.1 Epidemiologia

A doença de Chagas, ou tripanosomíase americana, é patologia causada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi* (Rassi et al., 2012). Esta doença tem grande importância epidemiológica tanto na América Latina, onde afeta milhões de pessoas, quanto em países desenvolvidos como Estados Unidos da América e alguns países europeus, onde crescem os números de portadores da DC devido principalmente às correntes migratórias (Rassi et al., 2012).

Atualmente, considera-se a existência de cerca de 5,7 milhões de portadores de DC na América Latina sendo que 62,4% destes estão concentrados nos países do cone sul. O Brasil é o segundo país em número de pessoas portadoras de DC, com aproximadamente 1,2 milhão de indivíduos (WHO, 2015).

Tanto a prevalência quanto a incidência de DC apresentam retração comparando-se aos dados observados nos últimos anos. Enquanto dados de 2005 apontavam para algo em torno de 7 a 8 milhões de infectados e 50.000 casos novos anuais, atualmente tais números encontram-se em 5,7 milhões e menos de 30.000, respectivamente (GRÁFICO 1) (OMS, 2005; WHO 2015).



O *Trypanosoma cruzi* é um organismo protozoário, flagelado e unicelular que tem como reservatórios mamíferos que podem estar presentes nos diversos biomas brasileiros. Como exemplo, podemos citar quatis, gambás, tatus e morcegos (Brasil, 2015).

A transmissão vetorial da DC é realizada pelos barbeiros (também conhecidos popularmente como chupões, bicudos ou pocotós) que habitualmente são encontrados em casas com baixo nível de acabamento, infestando principalmente frestas nas paredes. As espécies mais comuns pertencem à subfamília *Triatominae*. Tais insetos são hematófagos e defecam após alimentar-se do sangue de vertebrados, permitindo que formas infectantes do *T. cruzi* penetrem pelo orifício da picada, por mucosas ou por solução de continuidade provocada por coçadura. O *Triatoma infestans* era o principal vetor da DC no Brasil, mas desde 2006 a transmissão por esta espécie de barbeiro foi interrompida. Outras espécies que são importantes na transmissão desta doença, atualmente, são: *Triatoma brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma pseudomaculata* e *Triatoma sordida*. Também são registradas outras espécies de vetores dos gêneros *Rhodinus* e *Panstrongilus*, mas com importância somente regional (Brasil, 2015).

Enquanto países como Bolívia, México e Colômbia apresentariam mais de cinco mil casos anuais de DC por transmissão vetorial, estima-se que no Brasil, tal modo de transmissão seja responsável por menos de 50 casos anuais. A principal via de transmissão no Brasil seria a vertical ou congênita, estimando-se que 517 casos a cada ano ocorrem por esta via. Nesta situação, o parasita infecta o feto por via transplacentária tanto na fase aguda, como na fase crônica da doença. Também há a possibilidade de transmissão no momento do parto ou por amamentação, quando estes ocorrem durante a fase aguda da DC (Carod-Artal et al., 2003; Brasil, 2015; WHO, 2015).

As outras formas de transmissão da DC são menos comuns. A transmissão oral ocorre quando uma pessoa alimenta-se de produtos contaminados com *T. cruzi*, como açaí ou cana de açúcar e é responsável por surtos de DC aguda. No período compreendido entre 2005 e 2013, o Ministério da Saúde do Brasil contabilizou 112

surtos de DC relacionada a transmissão oral (Dias et al., 2016). Outra forma de transmissão é a por transfusão de produtos do sangue ou transplantes de órgãos e tecidos contaminados pelo parasita. Com a queda, de 8,3% nos anos 1950 para 3,2% no início dos anos 1990, da positividade da sorologia para *T. cruzi* entre doadores de sangue, o índice de infecção por esta via reduziu de forma muito importante (WHO, 2015; Dias et al., 2016).

O *Trypanosoma cruzi* infecta o vetor que alimenta-se do sangue de algum animal (reservatório silvestre ou hospedeiro humano) que tenha suas formas circulantes no sangue periférico, as formas tripomastigotas (Rassi et al., 2012). No intestino do barbeiro, estes parasitas assumem a forma epimastigota que é capaz de replicar-se por fissão binária. Os epimastigotas migram para o intestino do barbeiro e diferenciam-se em tripomastigotas metacíclicos, que são eliminados com as fezes do vetor no momento da alimentação. Estas formas invadem o hospedeiro por lesões na pele (pela própria picada do barbeiro ou por coçadura) ou por contato com mucosas. Os tripomastigotas, já na corrente sanguínea do hospedeiro, penetram nas células nucleadas e diferenciam-se em formas amastigotas, também capazes de multiplicação binária. Com o aumento da população parasitária intracelular e diferenciação nas formas tripomastigotas ocorre a lise da membrana celular, o que promove a liberação destas formas nos tecidos subjacentes, no sistema linfático e na corrente sanguínea (fenômeno conhecido como parasitemia) (Rassi et al., 2010; Rassi et al., 2012).

### **2.1.2 Formas clínicas da doença de Chagas**

A doença de Chagas pode ser dividida em duas fases, a aguda e a crônica. Cerca de uma a duas semanas após a infecção, o indivíduo pode apresentar um quadro febril inespecífico que inclui mal-estar, hepato-esplenomegalia e linfocitose atípica. Geralmente, esta fase da doença é autolimitada, resolvendo-se entre quatro e oito semanas (Rassi et al., 2010; Bern, 2015). A maioria dos casos de DC aguda é inaparente. Eventualmente podem ser encontrados o chagoma de inoculação (lesão cutânea no local da inoculação) ou o sinal de Romaña (edema palpebral indolor de



duração prolongada) (Bern, 2015; Perez-Molina et al., 2015). Formas agudas graves são descritas e aparentemente mais frequentes nos pacientes que adquirem DC por transmissão oral. Nestas situações podem ocorrer miocardite, pericardite e meningoencefalite, com mortalidade bastante elevada. As manifestações clínicas da forma aguda resolvem-se espontaneamente, sem utilização de drogas tripanocidas, em 90% dos casos (Rassi et al., 2010; Bern, 2015; Brasil, 2015).

Após a fase aguda, o indivíduo evolui para a fase crônica. A forma indeterminada da DC, que pode perdurar por toda a vida do hospedeiro, é caracterizada pela persistência de anticorpos contra o *T. cruzi*, eletrocardiograma normal e exames radiológicos normais do tórax, esôfago e cólon. Esta forma acomete cerca de 60 a 70% dos pacientes infectados, sendo que de 30 a 40% destes desenvolvem a forma crônica com acometimento cardíaco, digestivo ou cardio-digestivo, geralmente de 10 a 30 anos após a infecção (Rassi et al., 2010).

A forma cardíaca desenvolve-se em cerca de 20 a 30% dos pacientes com DC na forma crônica, manifestando-se principalmente com miocardiopatia dilatada e insuficiência cardíaca. A patogênese da cardiopatia é complexa e fatores como a persistência do parasita no tecido cardíaco, virulência da cepa de *T. cruzi* e a resposta imune do hospedeiro têm papel fundamental na patogênese da miocardiopatia chagásica (Bern, 2015).

Alterações eletrocardiográficas são comuns e incluem distúrbios de condução, como bloqueio de ramo direito e bloqueio de fascículo anterior esquerdo (Bern, 2015). Tais alterações, quando encontradas em pacientes idosos, elevam a chance do diagnóstico de DC em praticamente 12 vezes (Ribeiro et al., 2014). Como esta doença é altamente arritmogênica, podem ser encontrados bradicardias sinusais ou juncionais, fibrilação atrial, flutter atrial, bloqueios atrioventriculares ou taquicardia ventricular não sustentada. O encontro destas arritmias dobra o risco de morte em pacientes idosos (Rassi et al., 2010; Rassi et al., 2012; Ribeiro et al., 2014; Bern, 2015).

Um aspecto peculiar da cardiopatia chagásica é a presença de aneurisma apical, que constitui fator de risco para AVC na DC. O achado desta lesão miocárdica, encontrado de 27,3% a 39% dos pacientes com miocardiopatia chagásica, pode aumentar em duas vezes o risco de AVC (Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2011; Nunes et al., 2015).

A forma digestiva da DC afeta as funções motoras, secretivas e absortivas do esôfago e cólon. O principal mecanismo patogênico desta condição é a desnervação (que ocorre nas fases aguda e crônica), principalmente por lesão do plexo mioentérico. O grau de acometimento depende de fatores do parasita e do hospedeiro. Com a perda da propulsão adequada e a perda do relaxamento esfinteriano, esôfago e cólon distal sofrem dilatação podendo chegar a formas de megaesôfago e megacólon (Rassi et al., 2012). O megaesôfago manifesta-se com disfagia, odinofagia, regurgitação, perda de peso, entre outros. Já o megacólon apresenta-se com constipação intestinal, fecaloma, volvo intestinal e isquemia local (Bern, 2015). A forma digestiva da DC chega acometer cerca de 10% dos pacientes (Brasil, 2015).

A forma cardiodigestiva consiste na associação de megaesôfago ou megacólon à doença cardíaca, porém a sua prevalência não é bem conhecida, depende da cepa do parasita e de características geográfica (Rassi et al., 2010).

## **2.2 Acidente vascular cerebral**

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) é caracterizado pelo desenvolvimento de disfunção neurológica súbita ou com instalação rápida, excluindo-se outras causas que não a vascular. A definição clássica exige que os sintomas durem mais de 24 horas (Cordonnier e Leys, 2008). A causa vascular inclui qualquer patologia dos vasos que promova interrupção do fluxo sanguíneo, por embolia ou trombose, ruptura ou alteração da permeabilidade da parede do vaso, ou aumento na viscosidade ou outras alterações do fluxo sanguíneo do sistema nervoso central. O processo patológico pode ser classificado de acordo com aspectos mais evidentes

(embolia, trombose, dissecação ou ruptura) ou de acordo com o distúrbio primário (aterosclerose, alterações ateroscleróticas hipertensivas, arterite, dilatação aneurismática e malformações) (Ropper et al., 2014).

O AVC é uma das principais causas de mortalidade no Brasil, sendo que dados do Ministério da Saúde indicam que, em 2008, cerca de 98.000 mortes ocorreram devido a esta patologia (Brasil e Ministério Da Saúde, 2010). Também representa uma das principais causas de mortalidade mundial, sendo particularmente importante na Europa Oriental e na Ásia (Walt, 2004). Cerca de 87% das mortes por eventos cerebrovasculares ocorrem em países de baixa ou média renda (Feigin et al., 2009). Nos Estados Unidos a proporção entre casos novos e recorrência do AVC é próxima de 3:1. Estima-se que, em 2020, cerca de 80% das 25 milhões de mortes por AVC ocorram em países em desenvolvimento. Além da mortalidade, as doenças cerebrovasculares representam importante causa de incapacidade. Das vítimas do AVC, cerca de 30% precisam assistência nas atividades de vida diária, 20% necessitam de auxílio para deambular e 16% permanecem institucionalizados (Daroff e Bradley, 2012).

Os fatores de risco para o AVC podem ser divididos em modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores de risco não modificáveis figuram idade avançada, sexo masculino, etnia, história familiar e história prévia de AVC. Os fatores de risco modificáveis compreendem tabagismo e etilismo, que podem ser incluídos entre fatores relacionados ao estilo de vida. Já baixa renda, hipertensão arterial, dislipidemia, cardiopatia, anemia falciforme e doença carotídea assintomática são fatores de risco modificáveis não relacionados ao estilo de vida. Diabetes melitus, hiperhomocisteinemia e hipertrofia ventricular esquerda são potenciais fatores de risco modificáveis, porém ainda não demonstraram redução na mortalidade quando controlados. Os marcadores de condições que podem acelerar o processo aterosclerótico, como aumento da proteína C reativa, índice tornozelo-braquial de pressão arterial, infartos cerebrais silenciosos, lesões hiperintensas à ressonância magnética na substância branca e espessamento médio-intimal, são reconhecidos como fatores de risco menos significativos (Daroff e Bradley, 2012).

Existem duas categorias principais na classificação do AVC isquêmico ou hemorrágico. Os AVCs isquêmicos perfazem cerca de 87% de todos os AVCs, enquanto os hemorrágicos representam os outros 13%, sendo a hemorragia cerebral primária responsável por cerca de 10% de todos os AVCs (Cordonnier e Leys, 2008; Brazis et al., 2011).

O AVC isquêmico pode ser classificado de acordo com o mecanismo presumido da isquemia cerebral ou com tipo e localização da lesão vascular (Furie et al., 2011). As categorias clássicas são infarto por aterosclerose de grandes vasos (intra ou extracranianos, que responde por cerca de 22% dos casos), embolia cardíaca (fibrilação atrial é responsável por aproximadamente 21% dos casos), doença de pequenos vasos (10% dos casos), outras causas determinadas (dissecção vascular, estados de hipercoagulabilidade, anemia falciforme) ou infartos de causa não determinada (que pode chegar a 30% dos casos (Adams et al., 1993; Cordonnier e Leys, 2008; Ay et al., 2014).

Considerando-se os AVCs isquêmicos, observa-se um predomínio de sua ocorrência na circulação anterior (território irrigado pelas artérias cerebral média e cerebral anterior) (Brazis et al., 2011).

A classificação das síndromes clínicas do AVC, descrita em um projeto realizado para investigação de AVC inédito na comunidade de Oxfordshire/Inglaterra, baseada nas características clínicas apresentadas pelos pacientes que sofreram AVC, permite a inferência da localização anatômica da lesão (Bamford et al., 1991) e ainda permite a associação com critérios de gravidade como mortalidade, dependência e tempo de internação hospitalar (Pitcock et al., 2003). Esta, conhecida como classificação de Oxfordshire, divide as síndromes vasculares em infartos lacunares (*lacunar infarcts* - LACI), infartos totais da circulação anterior (*total anterior circulation infarcts* - TACI), infartos parciais da circulação anterior (*partial anterior circulation infarcts* - PACI) e infartos da circulação posterior (*posterior circulation infarcts* - POCI).

A isquemia encefálica causa distúrbios do metabolismo energético encefálico, perda da glicólise aeróbia, acúmulo intracelular de cálcio e sódio, elevação da concentração de lactato com acidose local, formação de radicais livres, edema celular, hiperativação de lipases e proteinases e ocasionando a morte celular (Daroff e Bradley, 2012). A interrupção completa do fluxo sanguíneo causa supressão da atividade elétrica neuronal em cerca de 12 a 15 segundos, inibição da excitabilidade sináptica dos neurônios corticais em 2 a 4 minutos e inibição da excitabilidade elétrica em 4 a 6 minutos (Daroff e Bradley, 2012).

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) normal, em repouso, é de aproximadamente 50 a 55ml/100g/min e a taxa metabólica de oxigênio é de 165mmol/100g/min. Experimentalmente, observa-se que com queda do FSC para 18ml/100g/min o encéfalo atinge o limiar para insuficiência elétrica. Mesmo que estes neurônios não estejam funcionando adequadamente, eles tem potencial para recuperação. Mas quando o FSC cai para baixo de 8ml/100g/min atinge-se o limiar para insuficiência de membranas, momento no qual ocorre a morte celular. A zona de penumbra, tecido isquêmico, porém ainda viável, situa-se entre esses dois limiares (Daroff e Bradley, 2012). As intervenções para restaurar o fluxo sanguíneo tem como objetivo o salvamento da zona de penumbra.

Além do impacto na sobrevida e qualidade de vida, o AVC gera altos custos para a assistência ao paciente, como o custo direto pelo cuidado do paciente, e o custo indireto pela necessidade de um cuidador, além da interrupção de uma vida produtiva. As taxas de incapacidade (considerada quando o paciente tem pontuação maior que dois na escala modificada de Rankin) são elevadas, ficando em torno de 43% no primeiro mês e podem chegar a 96% nos AVCs com pontuação na escala de AVC do National Institute of Health (National Institute of Health Stroke Scale - NIHSS) maior que 10. Entre os sobreviventes, cerca de 11 a 16% dos pacientes são institucionalizados após o AVC (Daroff e Bradley, 2012; Luengo-Fernandez et al., 2013). O risco de incapacidade ou morte em 5 anos é mais elevado nos pacientes com história de fibrilação atrial e diabetes mellitus.

Enquanto a plasticidade neural (capacidade de recuperação de funções encefálicas através do estabelecimento de novas conexões após a ocorrência de lesão encefálica) foi demonstrada claramente em pacientes jovens, os últimos anos trouxeram evidências de que este processo também ocorre em adultos e que pode durar vários anos. Aparentemente, a neuroplasticidade está relacionada à recuperação funcional no período pós AVC (Chollet, 2013).

### **2.3 A relação entre doença de Chagas e AVC**

A população brasileira, nas últimas décadas, passa por um processo de envelhecimento que leva a uma estimativa de 19,5% da população composta por pessoas acima de 65 anos em 2030 (Ibge, 2016). De forma semelhante, a prevalência da DC é especialmente elevada em pessoas mais idosas, especialmente considerando-se a queda na taxa de infecção vetorial e melhora da assistência aos pacientes infectados. Desta forma, espera-se que as complicações cerebrovasculares estejam cada vez mais presentes nos pacientes chagásicos (Carod-Artal, 2007).

Estima-se que a DC seja responsável pela perda de 667.000 anos de vida ajustados por incapacidade (*disability-adjusted life-years* - DALYs), especialmente porque esta doença afeta muitas pessoas em idade produtiva, provocando incapacidade ou morte prematuras (Moncayo e Silveira, 2009). É importante destacar que estudos mostraram que pacientes admitidos devido a AVC tiveram o diagnóstico de DC realizado nesta ocasião em até 42% dos casos (Carod-Artal et al., 2007).

Os estudos que avaliaram as características dos infartos encefálicos na doença de Chagas apresentaram características e desenhos diversos. Pode-se citar estudos que compreendem séries de necrópsias, séries de casos, estudos tipo caso-controle e estudos de coorte (Carod-Artal e Gascon, 2010). Os vieses mais comuns referem-se a pacientes com formas cardíacas avançadas da DC, amostras pequenas, pacientes provenientes de regiões geográficas específicas e critérios de inclusão diversos. Outro ponto que provoca significativo impacto na qualidade dos estudos de

pacientes com AVC e DC é a utilização não uniforme das classificações para os subtipos de AVC e até a investigação apropriada dos casos (alguns estudos sequer utilizaram exames de imagem para definir o diagnóstico de AVC) (Lima-Costa et al., 2010). A TABELA 1 sintetiza dados de estudos que compararam pacientes internados devido a AVC com e sem DC.

TABELA 1 - Estudos que compararam características clínicas de pacientes internados por AVC, com e sem DC.

<b>Autor, ano</b>	<b>Carod-Artal, 2003</b>	<b>Carod-Artal, 2005</b>	<b>Carod-Artal, 2007</b>	<b>Paixão, 2007</b>	<b>Carod-Artal, 2011</b>	<b>Cougo-Pinto, 2013</b>
Cidade	Brasília/DF	Brasília/DF	Brasília/DF	Belo Horizonte/MG	Brasília/DF	Ribeirão Preto/SP
Pacientes com DC (n)	136	94	80	14	86	24
Pacientes sem DC (n)	421	150	140	87	60	150
Hipertensão	DC-	DC-	DC-	NS	DC-	NS
AVC/AIT prévios	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Diabetes mellitus	DC-	NS	DC-	NS	NS	NS
Dislipidemia	NS	DC-	DC-	NS	DC+	NS
Fibrilação atrial	DC+	DC+	NS	NS	DC+	NS
Tabagismo	DC-	NS	NS	NS	DC-	NS

DC+: predominou no grupo com DC; DC-: predominou no grupo sem DC; NS: diferença não significativa.

Os mecanismos fisiopatológicos propostos para o AVC na DC são diversos. Considerando-se a etiologia cardioembólica, os principais fatores de risco seriam

aneurisma apical, arritmias, trombo mural e disfunção ventricular esquerda (Carod-Artal et al., 2005). O volume do átrio esquerdo aumentado também constitui fator de risco independente da fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (Nunes et al., 2009).

A ocorrência de arritmias, principalmente fibrilação atrial (FA) e flutter atrial, também podem ser fontes de formação de trombos intracavitários com posterior embolização sistêmica. Estudo prévio demonstrou que a presença de FA aumentou a chance de diagnóstico de DC em pacientes idosos, além de ser marcador de prognóstico desfavorável nesta população (Ribeiro et al., 2014). Entretanto, uma metanálise mostrou que a prevalência de FA em pacientes com DC não é estatisticamente diferente em relação às miocardiopatias de outras etiologias. Entretanto, FA foi mais frequente em pacientes com DC do que em pacientes sem DC, deixando claro que o grupo utilizado para comparação incluiu indivíduos saudáveis (Cardoso et al., 2016).

As alterações da morfologia cardíaca associadas à redução da contratilidade miocárdica desencadeiam quadro de insuficiência cardíaca. As lesões segmentares, consideradas típicas da cardiopatia chagásica, podem ser encontradas em até 25% dos pacientes chagásicos sem sintomas de insuficiência cardíaca (Carod-Artal, 2010). O aneurisma apical (FIGURA 1), constitui sede frequente de trombos que ganham a circulação arterial e que podem resultar em eventos cerebrovasculares de natureza embólica. Essa anormalidade pode estar presente de 27,3% a 39% dos pacientes chagásicos que apresentaram AVC e em até 10,8% das pessoas com sorologia positiva para *T. cruzi*, em geral (Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2011; Nunes et al., 2015).

Aparentemente, a rigidez da parede arterial carotídea também está relacionada a ocorrência de eventos cerebrovasculares isquêmicos nos pacientes com DC. Em um estudo desenvolvido em nossa instituição, observou-se que pacientes portadores da forma cardíaca da DC que já haviam sofrido AVC apresentaram estado de rigidez arterial mais elevado do que pacientes também portadores de DC mas sem a ocorrência de AVC (Dias Júnior, 2011).



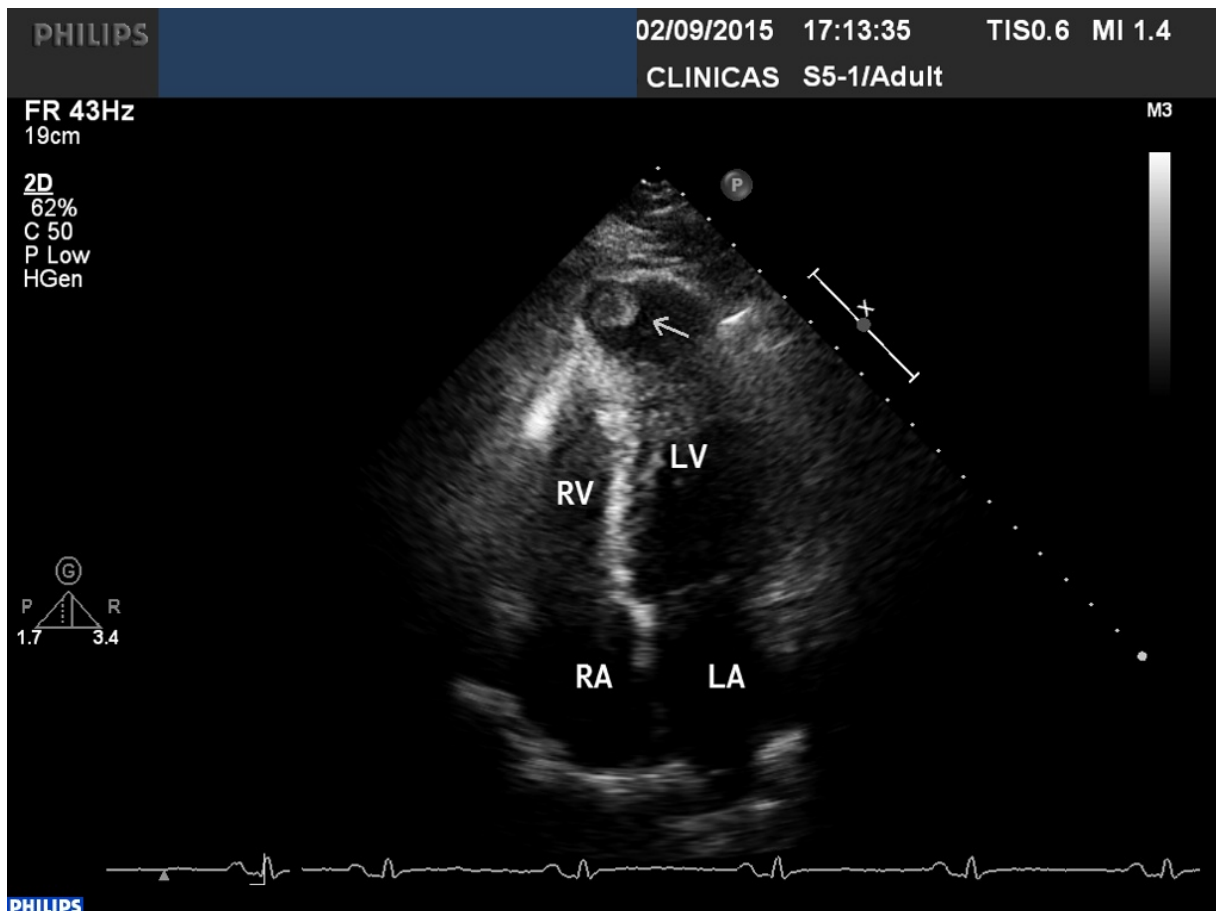


FIGURA 1 - Imagem de ecodopplercardiograma demonstrando aneurisma em ápice do ventrículo esquerdo. A seta indica a presença de um trombo localizado no aneurisma apical. Foto: cortesia da Prof. Dra. Maria do Carmo Pereira Nunes.

Um estudo experimental realizado com ratos Siwiss Webster divididos em dois grupos, um infectado com a cepa Y do *T. cruzi* e outros como controle sem infecção, mostrou que na infecção aguda pelo agente etiológico da DC há aumento do estresse oxidativo no cérebro e a indução de microvasculopatia cerebral. Este achado foi demonstrado por rarefação capilar, aumento da adesão leucocitária, formação de agregados de plaquetas, leucócitos microvasculares e evidente disfunção endotelial na microvasculatura cerebral. Além da relação com AVC, tais achados poderiam ter relação com outras alterações neurológicas observadas nos pacientes com DC crônica (Nisimura et al., 2014).

Recentemente, observou-se que marcadores inflamatórios encontram-se alterados nos pacientes portadores de DC, dependendo da forma clínica apresentada. Os pacientes chagásicos, principalmente aqueles que tem escore de risco de morte e risco de AVC elevados teriam um perfil inflamatório que favoreceria os processos

ateroscleróticos e a formação de trombos. Tais pacientes apresentam, entre outros, alterações na síntese de óxido nítrico endotelial que levaria a a vasoconstricção (Guedes et al., 2016).

Dessa forma, as características do AVC isquêmico no contexto da DC necessitam ser melhor compreendidas para definir-se a abordagem mais adequada e a melhor estratégia terapêutica do paciente com AVC associado à doença de Chagas.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Comparar as características clínicas, fatores predisponentes e exames complementares de pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo associado à DC com os demais casos de AVC isquêmico agudo sem relação com DC.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Avaliar a presença de fatores de risco para doença cerebrovascular em pacientes com DC admitidos por AVC isquêmico agudo, comparando-os aos pacientes com AVC isquêmico agudo não chagásicos.
2. Avaliar os achados de eletrocardiografia, ecocardiografia, ultrassom de artérias cervicais nos pacientes com DC admitidos por AVC isquêmico agudo em relação aos demais pacientes admitidos pela mesma condição aguda, mas sem DC.
3. Classificar etiologicamente os acidentes vasculares cerebrais dos pacientes com doença de Chagas.
4. Avaliar desfechos clínicos como tempo de internação e mortalidade intra-hospitalar nos pacientes com DC admitidos por AVC isquêmico agudo.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Considerações éticas**

As diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 foram seguidas rigorosamente com o objetivo de proteger os direitos e o bem-estar das pessoas avaliadas.

Os exames e procedimentos que não faziam parte do tratamento padrão dos pacientes com AVC isquêmico só foram realizados após obtenção de consentimento, por escrito, das pessoas que aceitaram participar do estudo. Para quaisquer procedimentos que foram realizados para esta pesquisa, foram adotadas todas as medidas possíveis e recomendadas para a redução de qualquer desconforto.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP sob o número CAAE 57996316.2.0000.5149 (carta de aprovação em ANEXOS).

### **4.2 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal no qual foram avaliados os dados dos pacientes admitidos consecutivamente no Hospital Risoleta Tolentino Neves devido a AVC agudo, no período de um ano. A partir do número total de pacientes com AVC, extraiu-se aqueles que apresentaram AVC isquêmico agudo com diagnóstico de DC e randomizou-se os demais casos de AVC agudo para comparação com AVC decorrente da DC na proporção 4:1.

### **4.3 Local do estudo**

Os pacientes deste estudo foram inicialmente atendidos na unidade de pronto-socorro do Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), hospital geral que é dedicado ao atendimento de urgências e emergências, localizado no vetor norte da cidade de

Belo Horizonte/MG. O HRTN atende os moradores de Belo Horizonte e também atende pessoas que vivem nos municípios vizinhos (Santa Luzia, Ribeirão das Neves e Vespasiano, por exemplo), totalizando cerca de 1 milhão de habitantes em sua área de cobertura. O serviço de neurologia do HRTN conta com uma unidade específica para atendimento multidisciplinar a pessoas que sofreram AVC, definida com a Unidade de AVC, que possui 18 leitos.

Após o primeiro atendimento no pronto-socorro, os pacientes foram encaminhados, em sua grande maioria, para a Unidade de AVC do HRTN. Alguns pacientes tiveram passagem por Unidade de Terapia Intensiva ou pela unidade de internação do mesmo hospital. Eventualmente, alguns pacientes, devido a lotação da Unidade de AVC, completavam toda a internação no pronto-socorro do hospital recebendo alta para domicílio ou transferência para centros de reabilitação ou cuidados prolongados.

Os exames complementares (exames laboratoriais, eletrocardiograma, ecocardiograma, duplex scan de artérias cervicais e tomografia computadorizada do encéfalo) foram realizados no HRTN.

#### **4.4 Coleta de dados**

Os dados coletados de cada participante foram retirados do sistema de prontuários informatizado disponível no HRTN (software MV 2000, produzido pela MV Informática Nordeste Ltda). Neste sistema é possível o acesso a todas as informações registradas pelos profissionais de saúde que trabalham no hospital. Os exames complementares feitos no hospital, também são encontrados no mesmo.

Para fins de organização do trabalho, ficou definido que os documentos consultados prioritariamente seriam o documento de admissão do paciente, o relatório de alta médica e os laudos dos exames complementares. Caso existisse alguma dúvida, outros documentos registrados pela equipe médica poderiam ser consultados.

## **4.5 Pacientes**

Os pacientes que foram incluídos no estudo foram admitidos consecutivamente no HRTN, no período compreendido entre maio de 2014 e maio de 2015, com diagnóstico de acidente vascular cerebral isquêmico agudo.

Os pacientes que apresentavam outra doença neurológica que não o AVC e os pacientes que apresentavam AVC hemorrágico foram excluídos (FIGURA 2 - Fluxograma).

Após a fase inicial de seleção de pacientes, houve continuidade do registro de pacientes com AVC isquêmico agudo associado a doença de Chagas. Este segundo período compreendeu o intervalo entre maio de 2015 e agosto de 2016.

### **4.5.1 Critérios de inclusão**

- Diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral isquêmico com admissão hospitalar até 7 dias da instalação do déficit neurológico.
- Idade maior ou igual a 18 anos.
- Ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

### **4.5.2 Critérios de exclusão**

- Tomografia computadorizada de crânio ou ressonância magnética do encéfalo com sinais de hemorragia intracraniana, de neoplasia do sistema nervoso central ou de doenças inflamatórias do sistema nervoso central que pudessem ser a causa do déficit neurológico.
- Admissão hospitalar realizada com mais de 7 dias após a instalação do déficit neurológico.
- Recusa em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

#### 4.5.3 Processo de constituição dos grupos estudados

O processo de seleção da amostra ocorreu conforme o fluxograma apresentado na FIGURA 2.

Os pacientes do grupo sem DC foram selecionados através de sorteio após aleatorização de todo o grupo, adotando-se a proporção de quatro pacientes sem DC para cada paciente com DC.

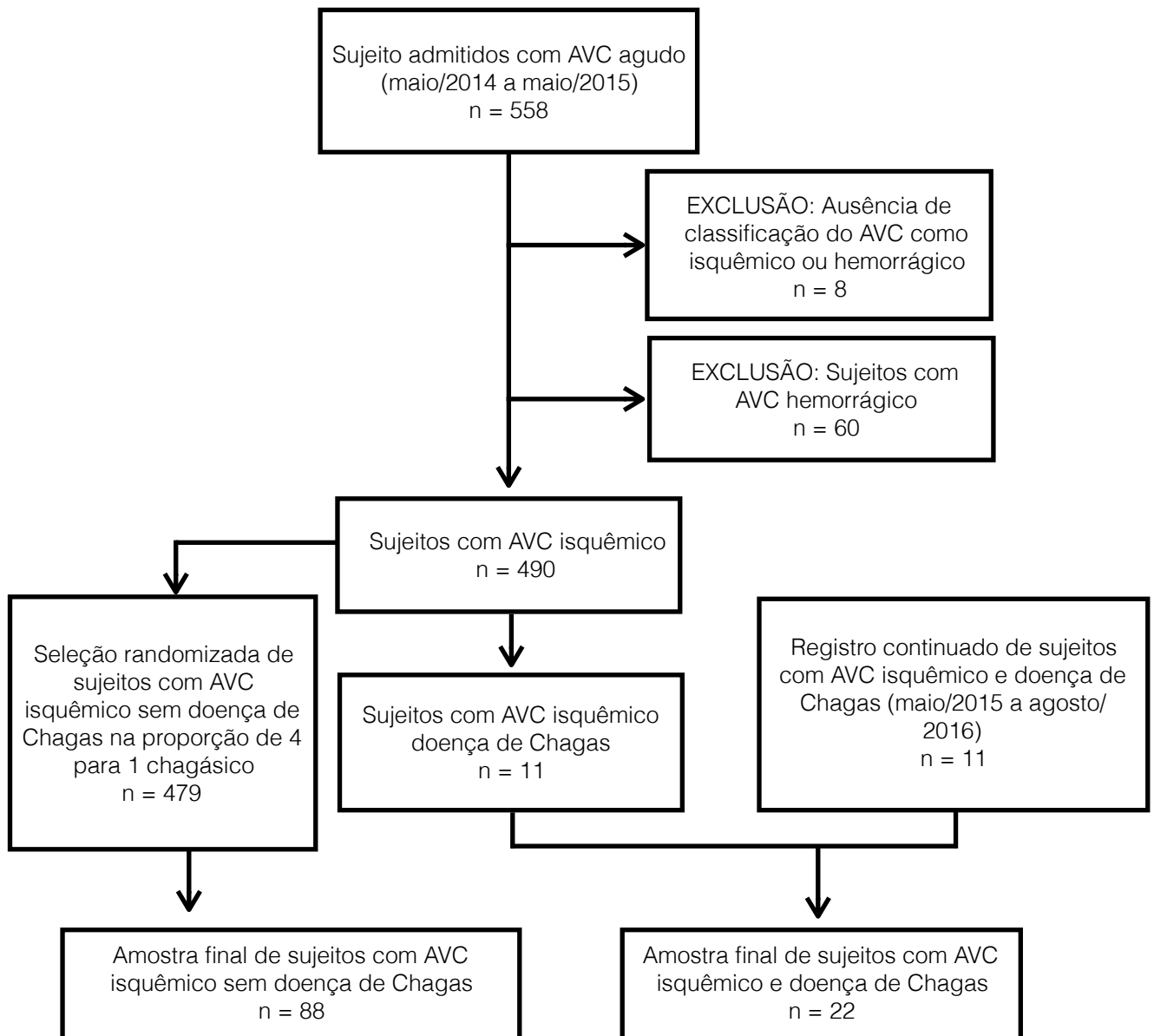


FIGURA 2: Fluxograma utilizado para a constituição da amostra analisada.

## **4.6 Instrumentos de medida e procedimentos**

### **4.6.1 Avaliação e cuidados clínicos**

Todos os pacientes foram acompanhados pela equipe de neurologia do Hospital Risoleta Tolentino Neves. As condutas clínicas adotadas foram aquelas baseadas nos protocolos de linhas de cuidados para o AVC, propostas pelas sociedades científicas afins à esta área de conhecimento e pelo Ministério da Saúde do Brasil (Furie et al., 2011; Brasil e Ministério Da Saúde, 2013).

### **4.6.2 Definição de acidente vascular cerebral isquêmico**

A definição de AVC no presente estudo foi a presença de déficit neurológico com instalação súbita, atribuído a uma causa vascular, que persistiu por pelo menos 24 horas e levou a infarto do tecido encefálico. Os casos em que o quadro clínico resolvia-se completamente antes deste prazo, considerou-se a ocorrência de um ataque isquêmico transitório (AIT) e foram excluídos do estudo (Ropper et al., 2014).

### **4.6.3 Classificação etiológica do AVC isquêmico**

Vários mecanismos etiológicos podem ser responsáveis pelo AVC isquêmico. A classificação destes em categorias etiológicas facilita a compreensão da doença subjacente e permite melhor escolha dos cuidados de saúde necessários para cada paciente. Neste estudo foi adotada uma das classificações mais frequentemente utilizadas, tanto na prática clínica, quanto nos estudos sobre AVC: a classificação dos subtipos de AVC isquêmico TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*) (Adams et al., 1993) que tem as seguintes categorias (os detalhes da classificação estão descritos no APÊNDICE 1):

- Aterosclerose de grandes artérias
- Cardioembolismo
- Oclusão de pequenos vasos



- AVC de outra etiologia determinada
- AVC de etiologia indeterminada
  1. duas ou mais causas identificadas
  2. avaliação não conclusiva para etiologia específica
  3. avaliação incompleta

#### **4.6.4 Eletrocardiografia**

Foi adotado o eletrocardiograma (ECG) convencional, de 12 derivações. Ao analisar os prontuários, foram buscadas anotações que referiam-se aos seguintes achados:

- Ritmo cardíaco sinusal, fibrilação atrial, flutter atrial, extrassístoles ventriculares, extrassístoles supraventriculares;
- Distúrbios da condução cardíaca átrio-ventricular (bloqueios átrio-ventriculares) e intraventricular (bloqueio de ramo direito, bloqueio de ramo esquerdo, hemibloqueio anterior esquerdo);
- Alterações da repolarização ventricular;
- Sinais de sobrecarga atrial ou ventricular.

#### **4.6.5 Ecocardiografia**

Para o estudo ecocardiográfico foram empregadas as técnicas modo-M, bidimensional, Doppler pulsado, contínuo e em cores e Doppler tecidual. O aparelho utilizado foi o Toshiba Xsario SSA 660A, com transdutor setorial multifrequencial de 1,0 a 4,0MHz.

Todos os ecocardiogramas foram realizados no HRTN, por cardiologistas que são contratados para desempenhar este papel assistencial específico. Nenhum deles tinha relação com a pesquisa. Os ecocardiogramas foram indicados para se pesquisar possível cardioembolismo como mecanismo do AVC, porém os examinadores desconheciam os dados clínicos os pacientes e não participavam da pesquisa.

A análise dos laudos de ecocardiograma buscou os seguintes achados:

- Trombos intracavitários (atriais ou ventriculares);
- Alterações da contratilidade segmentar do ventrículo esquerdo (hipocinesia ou acinesia) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo;
- Aneurisma do septo interatrial;
- Forame oval patente;
- Doença valvar grave (estenose ou insuficiência valvar classificada como grave);
- Comunicação intraventricular;
- Tumores cardíacos;
- Alterações do relaxamento ventricular;
- Aneurisma apical.

#### **4.6.6 Ecografia vascular**

Para a realização do estudo ultrassonográfico das artérias carótidas e vertebrais foram aplicadas as técnicas bidimensional, Doppler pulsado, Doppler em cores e Doppler de amplitude. Utilizou-se o aparelho Toshiba Xsario SSA 660A, com transdutor linear multifrequencial de 3,0 a 11,0 MHz.

Estes exames foram realizados no HRTN, por médicos do serviço de cirurgia vascular, que além da realização destes exames, também desempenham outras atividades assistenciais no HRTN. Nenhum deles tinha alguma relação com a presente pesquisa.

Os seguintes parâmetros foram analisados nos laudos dos exames ultrassonográficos de artérias carótidas e vertebrais:

- Placas ateroscleróticas que promoviam estenose menor que 70% em topografia ipsilateral e contralateral ao AVC;
- Placas ateroscleróticas que promoviam estenose maior que 70% em topografia ipsilateral e contralateral ao AVC;
- Placas ateroscleróticas em artérias vertebrais ou artéria basilar;
- Irregularidades parietais;

- Aumento da espessura médio-intimal;
- Sinais de dissecação arterial;
- Ocorrência de oclusão arterial.

#### **4.6.7 Tomografia computadorizada do encéfalo**

Todos os pacientes participantes do estudo foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) do encéfalo para fins de diagnóstico do acidente vascular cerebral. As TCs de encéfalo foram realizadas à admissão de cada paciente. O tempo para realização variou de minutos a algumas horas, de acordo com as condições de atendimento do pronto-socorro do HRTN.

As TCs de encéfalo foram realizadas no próprio HRTN, utilizando-se o tomógrafo multislice Toshiba Aquilion 64. Os exames foram avaliados e laudados por médicos radiologistas, contratados pelo HRTN para esta função assistencial, e pela equipe de neurologia.

#### **4.6.8 Determinação laboratorial da doença de Chagas**

Para a determinação laboratorial da DC, foram utilizados métodos sorológicos, sendo necessário dois testes positivos para se definir como sorologia positiva. Inicialmente, a amostra de sangue do paciente foi testada utilizando-se o método de hemoaglutinação indireta (HAI). Quando o primeiro método apresentava positividade, foi colhida nova amostra de sangue para realização de segundo exame por metodologia diferente, ELISA (*Enzyme linked immunosorbent assay*) ou imunofluorescência indireta (IFI).

Todas as amostras para realização do diagnóstico sorológico de DC foram colhidas no HRTN e encaminhadas para o laboratório de referência contratado para prestar tal serviço (Laboratório Hermes Pardini, no caso).

#### **4.7 Análise estatística**

Foram analisadas as variáveis qualitativas pela estatística descritiva, sendo elaboradas as distribuições de frequência e calculadas médias, desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartil das variáveis contínuas. Compararam-se as variáveis entre os pacientes com AVC isquêmico com DC e pacientes com AVC isquêmico sem DC por meio de testes estatísticos apropriados (como qui-quadrado, teste T de Student ou teste exato de Fisher). A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis por testes apropriados.

Em todos os testes, utilizou-se a probabilidade de significância  $p < 0,05$  como necessária para rejeição da hipótese nula. O software utilizado para os cálculos foi o IBM SPSS Statistics, versão 23.0.

#### **4.8 Normatização bibliográfica**

As normas para elaboração de trabalhos acadêmicos da Associação Brasileira de Normas Técnicas, NBR 14724 (2011) foram adotadas para redação do texto e confecção de figuras e tabelas. As referências bibliográficas foram elaboradas a partir da norma NBR 6023 da ABNR (2002).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características gerais da população estudada

Inicialmente, foram avaliados 558 pacientes admitidos com AVC agudo. Destes 68 foram excluídos por não corresponderem ao diagnóstico de AVC isquêmico agudo (8 por não estarem classificados como AVC isquêmico e 60 por serem classificados como AVC hemorrágico). Desta forma, 490 pacientes foram elegíveis para o estudo com o diagnóstico de AVC isquêmico agudo. Para comparação com o AVC associado à DC foram selecionados aleatoriamente 88 pacientes do total de pacientes com AVC isquêmico agudo, mantendo a proporção de 4 casos de AVC não associados à DC para cada caso de AVC por DC. Os dados demográficos e as características do AVC estão dispostos na TABELA 2.

TABELA 2

Comparação das características demográficas entre os grupos de pacientes com (n=22) e sem (n=88) de doença de Chagas.

Dados clínicos	Grupo com DC n (%)	Grupo sem DC n (%)	Valor de p
Idade (anos)	65,45 (10,34)*	66,93 (13,55)*	0,14
Sexo feminino	9 (40,9)	48 (54,5)	0,25
Tempo de internação (dias)	18,8 (14,60)*	14,9 (16,12)*	0,59
<b>Classificação TOAST</b>			
Aterosclerose de grandes vasos	0	9 (10,8)	0,109#
Oclusão de pequenas artérias	1 (4,5)	27 (32,5)	<b>0,005#</b>
Cardioembólico	17 (77,3)	15 (18,1)	<b>&lt;0,001#</b>
Indeterminado	4 (18,2)	32 (38,6)	0,06#

\* Valores apresentados em médias (desvio-padrão)

# Valores obtidos pelo teste exato de Fisher

Já em relação ao mecanismo etiológico do AVC isquêmico pela classificação de TOAST foi observado que no grupo sem DC houve maior proporção de AVC por oclusão de pequenos vasos ( $p=0,005$ ) e no grupo com DC há maior proporção de AVCs por mecanismo cardioembólico ( $p<0,001$ ). Os dados em relação à classificação etiológica do AVC estão apresentados na TABELA 2.

## **5.2 Análise da presença de fatores de risco cardiovasculares**

Considerando-se todos os 110 pacientes analisados, 104 (94,5%) apresentavam ao menos um dos fatores de risco clássicos para doenças cerebrovasculares. A maioria dos parâmetros avaliados não apresentou diferença quando foram comparados os grupos com e sem DC. As exceções para esta situação foram frequência de hipertensão arterial sistêmica e frequência de AVC ou ataque isquêmico transitório (AIT) presentes na história patológica pregressa. Hipertensão arterial sistêmica foi mais relatada pelos pacientes do grupo sem DC e passado de AVC ou AIT, no grupo com DC. A TABELA 3 mostra a frequência dos fatores de risco cardiovasculares descritos nos prontuários dos pacientes avaliados.

TABELA 3

Frequência de fatores de risco cardiovascular, registrados no prontuário dos pacientes da população estudada.

Variável	Total de ocorrências n (%)	Grupo com DC - n (%)	Grupo Sem DC - n (%)	Valor de p
Presença de algum fator de risco	104 (94,5%)	21 (95,5%)	83 (94,3%)	0,6554*
Hipertensão arterial sistêmica	85 (77,3%)	13 (59,1%)	72 (81,8%)	<b>0,023</b>
Diabetes mellitus	31 (28,2%)	4 (18,2%)	27 (30,7%)	0,244
Dislipidemia	17 (15,5%)	1 (4,5%)	16 (18,2%)	0,098*
Cardiopatia	21 (19,1%)	15 (68,2%)	6 (6,8%)	<b>&lt;0,001*</b>
Tabagismo	19 (17,3%)	1 (4,5%)	18 (20,5%)	0,114*
AVC/AIT prévios	32 (29,1%)	11 (50,0%)	21 (23,9%)	<b>0,016</b>

\* Valores obtidos pelo teste exato de Fisher

Alguns fatores de risco foram encontrados em números realmente baixos. O melhor exemplo deste fato é o percentual de pacientes registrados como obesos nos prontuários. Este número alcançou somente 5,5% da amostra (n=6). Etilismo (10%), insuficiência arterial periférica (1,8%), trombofilias (nenhum caso), fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 35% (2,7%) e ser portador de prótese valvar mecânica (1,8%) foram encontrados nos prontuários em percentuais abaixo do esperado.

### 5.3 Análise dos medicamentos em uso à admissão hospitalar

Considerando-se que praticamente todos os pacientes incluídos neste estudo apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular, seria esperado que

muitos estivessem em uso regular de medicamentos. À admissão hospitalar, foi encontrado uma taxa de 88% dos pacientes (n=80) relatando o uso de tais medicamentos.

Os medicamentos antihipertensivos eram os mais utilizados pela população estudada, sendo que 76 pacientes (69,1%) informaram seu uso à admissão. Em seguida apareceram os antiplaquetários (38 pacientes, 34,5% do total), estatinas (26 pacientes, 23,6% da amostra) e hipoglicemiantes orais (24 pacientes, 21,8% do total). O ácido acetil salicílico foi o agente antiplaquetário mais utilizado pelos pacientes deste estudo. Somente um dos 38 pacientes que utilizavam antiplaquetários fazia uso de clopidogrel.

As classes de medicamentos utilizadas pelos pacientes foram semelhantes entre os grupos com e sem DC. Somente no uso de anticoagulantes orais foi observada diferença entre os grupos, sendo maior a taxa de utilização de anticoagulantes orais no grupo com DC (22,7% contra 3,4%,  $p=0,008$ ). O anticoagulante oral mais utilizado pelos pacientes do estudo foi a varfarina,. Da mesma forma, os novos anticoagulantes rivaroxabana e dabigatrana foram mais utilizados no grupo com DC ( $p=0,04$ ). Os dados referentes ao registro de medicamentos utilizados pelos pacientes admitidos por AVC isquêmico estão dispostos na TABELA 4.



TABELA 4

Medicamentos em uso pela população estudada, em classe farmacológica ou nome do medicamento, de acordo com o registro de prontuário.

Variável	Total de ocorrências n (%)	Grupo com DC n (%)	Grupo Sem DC n (%)	Valor de p
Uso de algum medicamento	88 (80%)	9 (86,4%)	69 (78,4%)	0,306*
Antihipertensivos	76 (69,1%)	17 (77,3%)	59 (67,8%)	0,353
Antiplaquetátios	38 (34,5%)	7 (31,8)	31 (35,3)	0,764
Estatinas	26 (23,6%)	7 (31,8%)	19 (21,6%)	0,313
Hipoglicemiantes orais	24 (21,8%)	3 (13,6%)	21 (23,9%)	0,232*
Insulina	11 (10,0%)	1 (4,5%)	10 (11,4%)	0,308*
Anticoagulantes orais	8 (7,3%)	5 (22,7%)	3 (3,4%)	<b>0,008*</b>
Antiarrítmicos	7 (6,4%)	3 (13,6%)	4 (4,5%)	0,141*
AAS	37 (33,6%)	5 (22,7%)	32 (36,4%)	0,226
Clopidogrel	1 (0,9%)	1 (4,5%)	0	0,2*
Varfarina	7 (6,4%)	3 (13,6%)	4 (4,5%)	0,141*
Dabigatrana	0			
Apixabana	2 (1,8%)	2 (9,1%)	0	<b>0,039*</b>
Rivaroxabana	2 (1,8%)	2 (9,1%)	0	<b>0,039*</b>

\* Teste exato de Fisher

## 5.4 Exames complementares

### 5.4.1 Dados de eletrocardiograma (ECG)

Foram encontrados registros sobre resultados de eletrocardiograma em 62 (56,9%) prontuários. Anormalidades como alterações do ritmo cardíaco, da condução atrioventricular, da estrutura cardíaca (sobrecarga atrial, por exemplo) foram relatadas. Dentre os eletrocardiogramas descritos em prontuário, 32 (52,5%) apresentavam ao menos uma alteração.

No presente estudo, encontrou-se 14 registros de fibrilação atrial (FA) e 2 registros de flutter atrial, totalizando 16 (25,8%) pacientes cujo mecanismo do AVC poderia ser explicado por este tipo arritmia cardíaca, com maior proporção de pacientes com FA ou flutter atrial no grupo com DC ( $p=0,04$ ). Também foi encontrada esta diferença quando foram comparados ECGs laudados como normais e ECGs alterados, com predomínio do segundo tipo no grupo com DC. A TABELA 5 mostra os dados obtidos em relação ao registro dos achados eletrocardiográficos.

TABELA 5

Achados eletrocardiográficos registrados nos prontuários dos pacientes estudados.

Variável	Total de achados n (%)	Grupo com DC n (%)	Grupo Sem DC n (%)	Valor de p
ECG feito	62 (56,9%)	15 (68,2%)	47 (54,0%)	0,231
ECG com FA/ flutter atrial	16 (25,8%)	7 (46,7%)	9 (19,1%)	<b>0,041*</b>
ECG alterado	32 (52,5%)	13 (86,7%)	19 (41,3%)	<b>0,002</b>

\* Valor obtido pelo Teste exato de Fisher

#### 5.4.2 Dados de estudo ecográfico cardíaco

Noventa e nove pacientes (90%) foram submetidos ao ecodoppler cardiograma). No grupo sem DC foram 79 (89,8%) pacientes e no grupo com DC foram 20 (90,9%) pacientes, sem diferença entre os grupos ( $p=0,618$ ).

Nenhum dos pacientes deste estudo tinha trombo em átrio esquerdo, de acordo com esta modalidade propedêutica. Entretanto, trombo em ventrículo esquerdo foi um achado de somente 2 (10,0%) pacientes no grupo com DC. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi menor no grupo com DC em relação ao grupo sem DC ( $p<0.001$ ).

Outros achados mais frequentes nos pacientes com AVC associado à DC foram presença de alteração segmentar da contratilidade do ventrículo esquerdo, incluindo hipocinesias ( $p=0,001$ ), e acinesias  $p<0,001$ ), achado de doença valvar classificada como grave ( $p=0,014$ ), processo degenerativo valvar (valor de  $p=0,003$ ) e presença de aneurisma apical (valor de  $p=0,014$ ). As características do ecocardiograma nos pacientes com DC em relação aos demais estão dispostas na TABELA 6.

Achados como placa em aorta ( $n=1$ ), aneurisma de septo interatrial ( $n=3$ ) e forame oval patente ( $n=4$ ), alterações sugestivas de endocardite bacteriana ( $n=1$ ) foram encontrados apenas nos pacientes sem DC. Alterações compatíveis com relaxamento diastólico anormal do ventrículo esquerdo foram semelhantes entre os grupos. Nenhum paciente apresentou tumor intracardíaco ou comunicação interventricular.

TABELA 6

Achados de ecografia cardíaca dos 110 pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo no Hospital Risoleta Tolentino Neves, comparando-se grupos com e sem doença de Chagas.

Variável	Total de achados n (%)	Grupo com DC n (%)	Grupo Sem DC n (%)	Valor de p
Exame realizado	99 (90,0%)	20 (90,9%)	79 (89,8%)	0,618*
Trombo em átrio esquerdo	0			
Trombo em VE#	2 (2,0%)	2 (10,0%)	0	<b>0,039*</b>
Hipocinesia de segmento do VE#	21 (21,4%)	10 (50,0%)	11 (14,1%)	<b>0,001*</b>
Acinesia de segmento do VE#	17 (17,2%)	10 (50,0%)	7 (8,9%)	<b>&lt;0,001*</b>
Placa aorta	1 (1,0%)	0	1 (1,3%)	0,798*
ASI#	3 (3,0%)	0	3 (3,8%)	0,504*
FOP#	4 (4,0%)	0	4 (5,1%)	0,399*
Endocardite	1 (1,0%)	0	1 (1,3%)	0,798*
CIV#	0			
Doença valvar grave	6 (6,1%)	4 (20,0%)	2 (2,5%)	<b>0,014*</b>
Tumor cardíaco	0			
RDA#	51 (51,5%)	11 (55,0%)	40 (50,6%)	0,727
Processo degenerativo valvar	45 (45,5%)	15 (75,0%)	30 (38,0%)	<b>0,003</b>
Aneurisma apical	6 (6,1%)	4 (20,0%)	2 (2,5%)	<b>0,014*</b>
Fração de ejeção do VE#	59,17± 15,75&	43,95 ±17,76&	63,17 ±12,50&	<b>&lt;0,001</b>

# VE: ventrículo esquerdo; ASI: aneurisma de septo interatrial; FOP: forame oval patente; CIV: comunicação intraventricular.

& Valores expressos em média (desvio padrão).

\*Valores obtidos pelo teste exato de Fisher

#### **5.4.3 Dados de estudo ecográfico dos vasos arteriais cervicais**

O duplex de artérias carótidas e vertebrais foi realizado em 94 (85,5%) pacientes, sendo 74 (84,1%) no grupo sem DC e 20 (90,9%) no grupo com DC, sem diferença entre os grupos ( $p=0,334$ ). O percentual destes exames laudado como sem alterações ficou em 33,8% no grupo sem DC e 50,0% no grupo com DC, com diferença percentual de 16,2% ( $p= 0,183$ ). Os achados de estenoses em artérias carótidas (menores ou maiores que 70%, com localização no lado em que ocorreu o AVC ou no lado oposto), estenose de vertebrais, presença de irregularidades parietais, aumento de espessura médio intimal ou ocorrência de oclusão de carótida também não apresentaram diferenças entre os grupos estudados e estão dispostos na TABELA 7. Não foi encontrado nenhum caso de dissecação arterial e apenas um caso de trombo no grupo sem DC.

TABELA 7

Achados de ecografia vascular dos 110 pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo no Hospital Risoleta Tolentino Neves, comparando-se grupos com e sem doença de Chagas (DC).

Variável	Total de achados - n (%)	Grupo com DC n (%)	Grupo sem DC n (%)	Valor de p
Exame realizado	94 (85,5%)	20 (90,9%)	74 (84,1%)	0,334*
Exame sem alterações	35 (37,2%)	10 (50,0%)	25 (33,8%)	0,183
Estenose carotídea maior que 70% ipsilateral a lesão	5 (5,3%)	0	5 (6,8%)	0,293*
Estenose carotídea menor que 70% ipsilateral a lesão	14 (14,9%)	4 (20,0%)	10 (13,5%)	0,341*
Estenose carotídea maior que 70% contralateral a lesão	3 (3,2%)	0	3 (4,1%)	0,484*
Estenose carotídea menor que 70% contralateral a lesão	20 (21,3%)	4 (20,0%)	16 (21,6%)	0,573*
Estenose de artéria vertebral	2 (2,1%)	1 (5,0%)	1 (1,4%)	0,382*
Irregularidades parietais	27 (28,7%)	7 (35,0%)	20 (27,0%)	0,484
Aumento da EMI#	11 (11,7%)	2 (10,0%)	9 (12,2%)	0,573*
Oclusão	9 (9,6%)	2 (10,0%)	7 (9,5%)	0,613*

\* valores obtidos pelo teste exato de Fisher

# EMI: espessura médio-intimal

### **5.5 Trombólise venosa com alteplase (t-PA)**

Os pacientes admitidos com AVC isquêmico agudo, com chegada até 4 horas e 30 minutos foram submetidos, desde que não apresentassem contraindicações (os critérios de inclusão e de exclusão para esta modalidade terapêutica estão no APÊNDICE 2), ao tratamento endovenoso com ativador de plasminogênio tecidual recombinante (t-PA) com a intenção de restaurar o fluxo sanguíneo à região encefálica isquêmica. Dos pacientes que fazem parte deste estudo, 7 (6,4%) foram submetidos a este tratamento. Foram 4 (4,5%) no grupo sem DC e 3 (13,6%) no grupo com DC, sem diferença entre os grupos ( $p=0,141$ ).

### **5.6 Evolução hospitalar**

A média de permanência hospitalar devido ao AVC agudo foi de 18,8 dias nos pacientes com DC e de 14,9 dias nos pacientes com AVC por outras etiologias, sem diferença entre os grupos .

Dos 110 pacientes estudados, 13 (11,8%) faleceram ainda na internação em decorrência do AVC isquêmico agudo, sendo 3 (13,6%) no grupo com DC e 10 (11,4%) no grupo sem DC ( $p=0,721$ ).

## 6 Discussão

O presente estudo foi desenhado para avaliar as características peculiares do AVC associado à DC em relação ao AVC geral. Os pacientes com DC foram comparados a um grupo de pacientes selecionados aleatoriamente de uma população geral com AVC agudo para garantir semelhanças demográficas, clínicas e de fatores predisponentes entre os participantes. Os resultados demonstraram diferenças importantes entre os pacientes admitidos por AVC isquêmico com e sem DC. A cardiopatia estrutural decorrente da DC com arritmias atriais, áreas de hipocontratilidade ventricular, aneurisma apical e trombose intracavitária, que levaram ao predomínio da isquemia encefálica por cardioembolismo, constituíram os fatores de risco para o AVC associado à DC, diferente dos fatores de risco cardiovasculares convencionais determinantes do AVC isquêmico na população geral.

Considerando-se os dois grupos estudados, características demográficas como distribuição por gênero e idade mostraram-se sem diferença significativa. Desta forma, pode-se dizer que tais parâmetros indicam que os grupos são comparáveis entre si, tanto pelos aspectos demográficos analisados, quanto pela evolução intra-hospitalar, com tempo de internação e taxa de óbitos semelhantes.

A primeira diferença entre os pacientes que apresentavam DC e aqueles que não tinham DC foi observada na caracterização dos subtipos de AVC, que inferem o mecanismo etiológico da isquemia encefálica (Adams et al., 1993). No grupo de pacientes com AVC isquêmico e DC houve predomínio dos AVCs classificados como de mecanismo etiológico cardioembólico. Já no grupo dos pacientes sem DC, houve predomínio do mecanismo de oclusão de pequenas artérias. Aterosclerose de grandes vasos e mecanismo etiológico indeterminado não apresentaram diferença estatisticamente significativa em suas proporções de ocorrência entre os grupos.

Alguns estudos avaliaram a frequência dos subtipos relacionados ao mecanismo etiológico do AVC. Um grande estudo epidemiológico sobre os mecanismos etiológicos do AVC isquêmico concluiu que após investigação semelhante à



empregada no presente estudo, que compreendia exames de imagem, exames para avaliação vascular e avaliação cardíaca, os percentuais encontrados para os subtipos de AVC pela classificação de TOAST foram: 22% para aterosclerose de grandes artérias, 10% para oclusão de pequenas artérias, 21% para cardioembolismo, 12% para a categoria outras causas e 30% para os AVCs que permaneceram com o mecanismo etiológico indeterminado (Ay et al., 2014). Um estudo desenvolvido em Betim/MG, cidade vizinha a Belo Horizonte, apontou os seguintes valores para as respectivas categorias: 42,3%, 23,0%, 28,3%, 1,2% e 4,1% (Mourao et al., 2016). Outro estudo realizado em Belo Horizonte mostrou os seguintes resultados: 13% para aterosclerose de grandes vasos, 29% para cardioembolismo, 18% para oclusão de pequenas artérias, nenhum AVC por outras etiologias e 40% classificados como indeterminado (Paixao, 2007). Já em nosso estudo, os valores encontrados no grupo sem DC foram 10,8%, 32,5%, 18,1%, 0% e 38,6%, respectivamente. A amostra relativamente pequena, apesar de escolhida aleatoriamente em um conjunto de 479 pacientes, pode ter contribuído para esta discordância.

A classificação dos subtipos de AVC deve ser avaliada com cautela no grupo de pacientes chagásicos, já que estes frequentemente desenvolvem a forma cardíaca da doença. Justamente neste grupo, houve predomínio do subtipo cardioembólico. Um estudo prospectivo com 94 pacientes com DC apresentou resultados semelhantes aos encontrados em nossa análise, sendo a o mecanismo cardioembólico responsável por 56,4% dos AVCs; aterosclerose de grandes vasos em 8,5%, oclusão de pequenas artérias em 9,6% e etiologia indeterminada 25,5% (Carod-Artal et al., 2005). Outra série, com 24 pacientes com DC que foram submetidos a trombólise endovenosa encontrou 79,2% de pacientes com etiologia cardioembólica, 8,3% de etiologia aterotrombótica, 12,5% como indeterminados e nenhum com mecanismo etiológico por oclusão de pequenas artérias (Cougo-Pinto et al., 2013). O mecanismo cardioembólico também predominou, totalizando 64,2%, em um estudo que avaliou a positividade de sorologia para DC em pacientes admitidos por AVC agudo comparando com pacientes admitidos por síndrome coronariana aguda (Paixao et al., 2009). Como a DC é uma patologia que cursa com importantes alterações cardíacas que tem alto potencial emboligênico, é esperado

que ocorra predominância do subtipo cardioembólico do AVC isquêmico. Entretanto, deve-se considerar também que houve menor registro de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) no grupo com DC e que este fator pode contribuir diretamente para menor ocorrência dos AVCs classificados com mecanismo de oclusão de pequenas artérias e aterosclerose de grandes vasos (Norrving, 2014). Ambos os subtipos foram mais frequentes no grupo sem DC, mas somente em relação ao primeiro foi observada diferença significativa.

Os fatores de risco cardiovasculares tem relação direta com a incidência de AVC e, além de guardarem relação estreita com os mecanismos etiológicos, tem grande importância clínica já que muitos deles são modificáveis. A quase totalidade (104/110) dos pacientes incluídos neste estudo apresentava ao menos um fator de risco cardiovascular em sua história clínica. Desses, o mais presente foi HAS, sendo esperado ser encontrado com elevada frequência neste tipo de estudo. Afinal, é o mais importante dos fatores de risco modificáveis para AVC (Godoy et al., 2016). Fato interessante que foi encontrado consiste na maior frequência de HAS entre os pacientes do grupo sem DC em comparação aos pacientes com DC. Este fato já foi observado em estudos prévios, com valores de 61,7% (Carod-Artal et al., 2005) e 62,7% (Carod-Artal et al., 2011), em pacientes com AVC e DC e 88,0% (Carod-Artal et al., 2005), e 86,7% (Carod-Artal et al., 2011) em pacientes com AVC sem DC, e provavelmente sinaliza que o mecanismo fisiopatológico para o AVC no portador de DC não é tão dependente da presença de fatores de risco convencionais como na população geral. Os dados relativos a outros fatores de risco cardiovasculares corroboram esta afirmação. Diabetes mellitus, dislipidemia, e tabagismo apresentaram frequências semelhantes entre os grupos neste estudo. Avaliando-se cada fator de risco individualmente e considerando-se os dados de outros estudos semelhantes, o cenário fica da seguinte forma: diabetes mellitus esteve mais presente no grupo sem DC em três estudos (Carod-Artal et al., 2003; Carod-Artal et al., 2007; Carod-Artal et al., 2011) e sem diferença significativa em outros dois (Carod-Artal et al., 2005; Cougo-Pinto et al., 2013). Dislipidemia foi mais frequente no grupo sem DC em dois estudos (Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2007), mais frequente no grupo com DC em um estudo (Carod-Artal et al., 2011) e sem diferença significativa em outros dois estudos (Carod-Artal et al., 2003; Cougo-

Pinto et al., 2013). A ocorrência de tabagismo foi mais significativa no grupo sem DC em um estudo (Carod-Artal et al., 2003) e sem diferença significativa nos outros quatro (Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2007; Carod-Artal et al., 2011; Cougo-Pinto et al., 2013). Já fibrilação atrial foi mais frequente em dois estudos (Carod-Artal et al., 2003; Carod-Artal et al., 2005) no grupo com DC e nos outros (Carod-Artal et al., 2007; Carod-Artal et al., 2011; Cougo-Pinto et al., 2013) a diferença não foi estatisticamente significativa. Este cenário sugere que tais fatores de risco ocupam papel secundário, principalmente quando comparados àqueles que podem resultar em fenômenos embólicos, no contexto do AVC na DC.

A ocorrência de AVC ou ataque isquêmico transitório prévios foi mais elevada no grupo com DC. Considerando-se cinco estudos que compararam pacientes com AVC agudo, com e sem DC, a maioria não encontrou diferenças significativas entre os grupos em relação à ocorrência de AVC ou AIT prévios (Carod-Artal et al., 2003; Carod-Artal et al., 2005; Carod-Artal et al., 2007; Cougo-Pinto et al., 2013). Somente um dos estudos encontrou diferença na ocorrência de AVC/AIT prévios entre o grupo com DC e o grupo sem DC, com percentuais de 23,2% e 15,0%, respectivamente (Carod-Artal et al., 2011). A presença de maior proporção de pacientes com história prévia de evento cerebrovascular em nosso estudo, deve-se ao fato da condição predisponente no paciente com DC se manter, com risco de vários eventos isquêmicos, ao longo da vida. Entretanto, é importante destacar que há a possibilidade dos pacientes com DC não estarem adequadamente anticoagulados na presença de fibrilação atrial e de trombos intracavitários cardíacos, que são fatores de risco importantes associados ao subtipo cardioembólico do AVC. Apesar de o recrutamento de pacientes ter acontecido em diferentes períodos de tempo, vale destacar que quatro dos cinco estudos citados acima foram desenvolvidos no mesmo serviço localizado em Brasília/DF, que é considerada zona endêmica desta doença (Brasil, 2016).

Em relação à fibrilação atrial, apesar de ser relativamente fácil estabelecer-se a relação que uma doença que provoca alterações estruturais do coração possa facilitar a ocorrência de arritmias cardíacas, uma metanálise recente demonstrou que não há maior proporção de fibrilação atrial em pacientes com miocardiopatia

chagásica do que em pacientes com cardiopatias de outras etiologias (Cardoso et al., 2016).

Como foram encontrados percentuais elevados de pacientes portadores de condições cardiovasculares, também foram registrados percentuais elevados de utilização de medicamentos para controle de tais condições. Os antihipertensivos corresponderam à categoria de medicamentos mais utilizada nos dois grupos. Resultado esperado, pois o percentual de pacientes portadores de HAS, tanto no grupo com DC, quanto no grupo sem DC, foi elevado. O percentual de pacientes em uso de medicamentos não mostrou diferença significativa em nenhuma das categorias avaliadas, exceto a dos anticoagulantes orais. Nesta, houve maior taxa de uso pelos pacientes chagásicos. Os estudos que avaliam o uso de medicamentos nos pacientes chagásicos com AVC agudo são escassos. Somente um estudo que avaliou a segurança de trombólise com rt-PA em pacientes chagásicos, relatou o uso de estatinas, antiagregantes e anticoagulantes. Entretanto, não houve diferença significativa entre os pacientes com DC e aqueles sem DC (Cougo-Pinto et al., 2013), diferentemente do que observamos em relação aos anticoagulantes orais. Tratando-se dos agentes farmacológicos de forma isolada, em nosso estudo, foi observado que o grupo com DC apresentava taxas de utilização significativamente mais elevadas de novos anticoagulantes (apixabana e rivaroxabana). Entretanto, a utilização de varfarina (medicamento de custo mais acessível e com ampla utilização como droga anticoagulante oral) era semelhante entre os dois grupos, assim como no estudo que avaliou os pacientes chagásicos submetidos a trombólise venosa com rt-PA (Cougo-Pinto et al., 2013). Este estudo foi realizado com dados de pacientes tratados entre 2001 e 2012, período em que a utilização dos novos anticoagulantes era muito pequena, já que estas drogas foram lançadas como alternativas seguras para a profilaxia secundária do AVC cardioembólico relacionado a fibrilação atrial não valvular em torno do ano de 2010 (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011).

A propedêutica realizada nos pacientes que participaram deste estudo seguiu as recomendações feitas pelas sociedades nacionais e internacionais que estudam o AVC (Norrving, 2014). Como 20 a 30% dos pacientes portadores de doença de

Chagas desenvolvem a miocardiopatia chagásica (Bern, 2015), a pesquisa de alterações cardíacas é mandatória. O primeiro passo consiste na realização do ECG e espera-se que este grupo apresente maior índice de alterações observadas por este método complementar. Considerando-se que somente pouco mais da metade dos prontuários analisados apresentavam informações sobre ECG e que muitas destas eram demasiadamente sumárias, podemos concluir que a qualidade geral do registro do ECG foi baixa em nosso estudo. Entretanto foi observado que o ECG considerado alterado foi significativamente mais presente no grupo com DC. Entre alterações mais frequentemente presentes nas descrições da literatura destacam-se os defeitos de condução como o bloqueio de ramo direito (Ribeiro et al., 2014; Bern, 2015).

Os ECGs com fibrilação ou flutter atrial também foram mais frequentes no grupo com DC. Ao analisarmos a miocardiopatia chagásica, encontramos que, entre seus principais achados, está a ocorrência de arritmias cardíacas (Rassi et al., 2012; Bern, 2015). Na relação entre AVC e doença de Chagas, arritmias cardíacas com potencial para a gênese de trombos intracardíacos ocupam posição de destaque. Apesar de a fibrilação atrial já ter sido relatada como mais frequente em pacientes chagásicos do que naqueles que possuíam outras miocardiopatias, uma metanálise mostrou que a ocorrência desta arritmia cardíaca não é diferente entre os citados grupos (Cardoso et al., 2016).

O segundo momento da investigação de cardiopatia nos pacientes admitidos por AVC corresponde à realização do ecocardiograma. A investigação por ecocardiografia foi realizada em um percentual muito expressivo dos pacientes estudados e não houve diferença significativa entre os grupos na taxa de realização deste exame. Foram avaliadas as alterações cardíacas com potencial relação com a ocorrência de AVCs cardioembólicos. A classificação TOAST separa as alterações cardíacas entre fontes de alto e médio risco (Adams et al., 1993). Entre as consideradas fontes de alto risco, nenhum dos pacientes avaliados neste estudo apresentou trombo localizado em átrio ou apêndice atrial esquerdo. Entretanto, o grupo com DC apresentou maior proporção de pacientes com trombo em ventrículo esquerdo (porém os ecocardiogramas realizados foram transtorácicos, com baixa

acurácia para se detectar trombos em apêndice atrial esquerdo). A presença de segmento miocárdico acinético em ventrículo esquerdo também ocorreu de forma mais frequente nos pacientes do grupo com DC, com taxa percentual cerca de três vezes o valor encontrado nos pacientes sem DC. As outras fontes consideradas de alto risco na classificação TOAST com possibilidade de avaliação/detecção pelo ecocardiograma, como mixoma atrial e próteses valvares, não foram observadas em nenhum dos pacientes estudados. Já entre as fontes de médio risco pela classificação de TOAST, hipocinesia de segmento ventricular esquerdo e achado de processo degenerativo valvar foram encontradas em maior frequência no grupo com DC. Os achados de aneurisma de septo interatrial ou de forame oval patente apresentaram frequências sem diferença estatística entre os dois grupos.

Comparando os dados obtidos nesta pesquisa com aqueles provenientes de estudos semelhantes, primeiramente observa-se que a maneira na qual os dados são obtidos é muito heterogênea, já que diferentes parâmetros foram registrados em cada estudo. A presença de trombo mural foi registrada em pacientes chagásicos em 9,8% (Carod-Artal et al., 2011) e 11,7% (Carod-Artal et al., 2005) em dois estudos, sendo que, em nenhum destes, tais valores foram significativamente superiores aos encontrados nos pacientes sem DC. O achado de segmento miocárdico hipocinético em ventrículo esquerdo foi significativamente mais frequente no grupo com DC, o que reproduziu o dado encontrado em um estudo (Carod-Artal et al., 2011), mas divergiu de um segundo estudo, no qual as frequências foram similares (Carod-Artal et al., 2005). Já a presença de aneurisma apical, com maior frequência nos pacientes com DC, sendo esta diferença estatisticamente significativa na comparação com o grupo sem DC foi relatada como presente em 16% (Carod-Artal et al., 2003), 25,5% (Carod-Artal et al., 2011) e 37% (Carod-Artal et al., 2005) em três estudos semelhantes.

O mecanismo cardioembólico tem papel muito importante na ocorrência do AVC no paciente chagásico. Além das arritmias cardíacas, que são detectadas principalmente em estudos eletrocardiográficos, as doenças estruturais do coração também participam na gênese de trombos que podem deslocar-se do coração e ganhar a circulação arterial em direção ao encéfalo. Atualmente sabe-se que

algumas condições como fibrilação atrial, flutter atrial e presença de trombos intracavitários constituem indicações precisas da necessidade de anticoagulação do paciente que sofreu AVC (Dias et al., 2016). Um estudo de coorte com cerca de mil pacientes permitiu a criação de um escore que leva em consideração a presença de disfunção sistólica ventricular esquerda, de aneurisma apical, de alterações de repolarização ventricular ao ECG e idade superior a 48 anos. Dependendo da pontuação obtida pelo paciente, pode ser indicada a anticoagulação com varfarina, o uso de antiagregação plaquetária ou nenhuma profilaxia (Sousa et al., 2008). A importância de alterações estruturais como aneurisma apical e trombo intraventricular esquerdo, mesmo após ajuste para o uso de anticoagulantes e pela presença de FA, como preditores de eventos isquêmicos encefálicos foi observada em um estudo recente que incluiu 330 pacientes com DC e encontrou a prevalência para tais eventos em 20%, considerando AVC e AIT (Nunes et al., 2015).

Concomitantemente à investigação cardíaca, o paciente que apresentou um AVC também deve ser submetido à análise da vasculatura responsável pela irrigação encefálica. A avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas e vertebrais foi realizada em grande percentual dos pacientes que foram estudados mas mostrou-se sem diferenças significativas entre os grupos com e sem DC tanto no percentual de pacientes que foi submetido a tal método propedêutico, quanto em relação a alterações que poderiam estabelecer relação com o mecanismo etiológico do AVC. Tais achados já foram observados em estudos prévios (Carod-Artal et al., 2005).

A presença de placas ateroscleróticas promovendo estenose maior que 70% em artérias carótidas internas é relatada em torno de 1% nos pacientes com DC que sofreram AVC (Carod-Artal et al., 2005). No presente estudo não foi encontrada nenhuma placa com tais características.

Apesar de não ter encontrado aumento da espessura médio-intimal ou medidas diretas que demonstrassem aumento da rigidez carotídea, um estudo que comparou pacientes com DC que tiveram evento cerebrovascular com pacientes portadores de DC sem o referido desfecho, encontrou aumento das pressões sistólica e diastólica no grupo que apresentou AVC (Dias Junior et al., 2014). Este achado pode significar

alguma alteração estrutural carotídea com capacidade de elevar o risco de doença cerebrovascular no paciente chagásico.

Além da avaliação dos diversos parâmetros citados acima, optamos por avaliar dois aspectos mais clínicos relacionados ao paciente com AVC isquêmico agudo: a realização de trombólise endovenosa com alteplase, já demonstrada como tratamento seguro entre os pacientes chagásicos (Cougo-Pinto et al., 2013), e o índice de mortalidade intra-hospitalar.

A taxa de trombólise endovenosa nos pacientes com AVC isquêmico agudo que foram incluídos neste estudo acompanhou as médias relatadas em vários estudos nacionais e estrangeiros (De Carvalho et al., 2012; Kuster et al., 2014). O percentual de pacientes trombolisados foi cerca de três vezes maior entre o grupo de pacientes com DC, mas não alcançou significância estatística (13,6% contra 4,5%;  $p=0,141$ ). Entretanto, vale uma consideração sobre o fato de um percentual maior do grupo com DC ter recebido alteplase. Estudo prévio, com dados obtidos de vários hospitais dos Estados Unidos da América, mostrou que a chegada do paciente em ambulância ou a maior gravidade de um AVC são dois fatores que contribuem para chegada precoce após o início do AVC, situação em que é possível adotar-se tal tratamento (Saver et al., 2010). Pacientes com AVC de mecanismo cardioembólico, por apresentarem maior frequência de oclusões vasculares mais proximais (que gerariam déficits neurológicos mais intensos), poderiam chegar em menor tempo ao departamento de urgências devido a esta situação. Os pacientes do grupo com DC que participaram deste estudo tem o mecanismo cardioembólico como o mais frequente para o AVC apresentado.

O fato de o paciente ter DC aparentemente não pode ser traduzido como um fator de risco para maior mortalidade intra-hospitalar. Os estudos que avaliam a mortalidade relacionada a AVC entre os pacientes que tem DC são escassos. Em uma série de pacientes admitidos por AVC agudo que foram submetidos a trombólise endovenosa com alteplase, mesmo com percentuais de mortalidade maior no grupo de pacientes com DC, não foi observada diferença estatística na taxa de mortalidade intra-hospitalar (11,3% no grupo sem DC e 16,7% no grupo com DC,  $p=0,50$ ) (Cougo-



Pinto et al., 2013), assim como em nossa análise. A comparação dos dados do nosso estudo com os dados obtidos no estudo citado acima deve ser feita com muito cuidado. Afinal, o primeiro utiliza somente pacientes que foram trombolisados no contexto de AVC agudo. De qualquer forma, fica evidente a necessidade de mais estudos que avaliem a mortalidade dos pacientes chagásicos com AVC isquêmico agudo.

Apesar de o Hospital Risoleta Tolentino Neves contar com prontuário eletrônico, o que facilita o acesso tanto aos registros feitos pelos profissionais de saúde, quanto os laudos dos exames complementares, uma das limitações deste estudo é justamente tratar-se de uma análise retrospectiva baseada em dados de prontuários. A qualidade do registro pode variar muito dependendo do profissional (considerando-se características pessoais como interesse e engajamento) e do ambiente de trabalho. Em um momento no qual vários pacientes precisam de atenção, como um plantão movimentado, ou em situações que exijam tomadas rápidas de decisão, como a realização de trombólise endovenosa, é comum que o profissional opte por realizar registros mais simplificados. O registro de obesidade torna-se um bom exemplo. Nos dados obtidos encontramos percentual quase dez vezes menor que o descrito para brasileiros obesos ou com sobrepeso (52,5% para homens e 58,4% para mulheres) (Ng et al., 2014), ressaltando que a determinação de obesidade não foi baseada no cálculo do índice de massa corporal e simplesmente na avaliação do médico que fez o primeiro atendimento. Outro dado que reforça é o baixo índice de registros dos resultados de ECG no prontuário. Praticamente todos os pacientes fazem este exame e encontramos anotações referentes a ele em pouco mais da metade dos prontuários analisados.

O pequeno número de pacientes com doença de Chagas admitidos por AVC também pode ser um fator limitador deste estudo. Outro aspecto que deve ser considerado é que trata-se de estudo realizado em um único serviço. Estes dois aspectos relacionados a amostra avaliada podem promover vieses. Houve a frustração da expectativa de obter-se mais pacientes com DC no contexto do AVC isquêmico agudo, principalmente considerando-se dados recentes da literatura, referentes a um estudo realizado em outro serviço de urgências e emergências de Belo Horizonte/

MG, que apontavam para 13,9% de positividade na sorologia para DC entre pacientes admitidos devido a AVC (Paixao et al., 2009).

A contribuição dada por este estudo no cuidado do paciente com AVC reside na constante atenção à possibilidade da presença da doença de Chagas como um agente capaz de modificar o tratamento voltado para a profilaxia secundária. No cenário do AVC agudo, o conhecimento de que o paciente tem doença de Chagas pode ser um desencadeador de maior vigilância em relação à estabilidade cardiológica e hemodinâmica, pois trata-se de paciente com potencial para desenvolvimento de arritmias cardíacas ou manifestações relacionadas à insuficiência cardíaca. Como até 40% dos pacientes com DC tem seu diagnóstico realizado após um AVC agudo (Carod-Artal, 2007) e como uma parte destes pacientes pode ter o AVC sem disfunção ventricular ou arritmia cardíaca (Carod-Artal et al., 2005), o diagnóstico precoce pode servir como uma janela de oportunidade para o tratamento com drogas tripanocidas, como benzonidazol (que não mostrou eficácia na redução da frequência de AVC no paciente com cardiopatia chagásica crônica (Morillo et al., 2015)) em fases mais precoces da doença com a possibilidade de redução da progressão da cardiopatia e, conseqüentemente, menor índice de eventos cerebrovasculares.

Em termos de perspectivas futuras, seria interessante elaborar um estudo multicêntrico de alcance nacional, prospectivo, no qual fosse pesquisado o diagnóstico de doença de Chagas nos pacientes admitidos por AVC isquêmico agudo através de métodos sorológicos, eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Esta avaliação permitiria o conhecimento da prevalência de DC entre pacientes com AVC isquêmico agudo, minimizando as interferências regionais. O prognóstico de médio e longo prazo também poderiam ser avaliados em um estudo com este desenho, pois o acompanhamento longitudinal mostraria dados referentes à mortalidade, recorrência do AVC e incapacidade neurológica.

## 7 Conclusões

O diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica é mais frequente no grupo de pacientes que sofreu AVC e não tem DC, apesar de também estar presente em grande percentual dos pacientes chagásicos. Já a ocorrência de AVC ou ataque isquêmico transitório prévios é mais frequente nos pacientes com DC.

A avaliação por ecocardiograma revelou que fontes de cardioembolismo consideradas de alto risco como fibrilação atrial, acinesia de segmento ventricular (incluindo o aneurisma apical) ou trombo no ventrículo esquerdo são mais frequentes nos pacientes com DC. Hipocinesia segmentar do ventrículo esquerdo, considerada como fonte embólica de médio risco, também é mais comum nos pacientes com DC. Entretanto, a pesquisa pelo exame ultrassonográfico das artérias cervicais não mostrou diferença entre os grupos.

O subtipo de AVC isquêmico que predomina na população portadora de DC é o cardioembólico. Ele pode estar relacionado a diversas fontes de alto e médio risco para cardioembolismo.

O tempo de internação e a mortalidade hospitalar não são influenciados pelo fato de o paciente com AVC ser portador de DC.

# APÊNDICES E ANEXOS

## ANEXO 1 - Carta de aprovação do projeto de pesquisa junto ao NEPE/HRTN



HOSPITAL  
RISOLETA TOLENTINO NEVES

### Parecer de Projeto de Pesquisa

Belo Horizonte, 08 de janeiro de 2016

#### PROCESSO Nº 47 2015

**Título do Projeto:** A relação entre o acidente vascular cerebral e doença de chagas em um Centro de Referência do SUS: Perfis clínico, Sócio-demográfico e Biomarcadores prognósticos.

**Pesquisador:** Fidel Castro Alves de Meira (mestrando).

#### Descrição/Objetivos:

Trata-se de estudo observacional, prospectivo que envolverá as equipes do Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (Faculdade de Medicina da UFMG) e da Unidade de Acidente Vascular Cerebral (AVC) do Hospital Risoleta Tolentino Neves. O estudo será utilizado para dissertação de mestrado do interessado. A proposta tem como objetivo descrever o perfil epidemiológico de pacientes vítimas de AVC (isquêmico ou hemorrágico) e identificar marcadores prognósticos de morbimortalidade do AVC isquêmico agudo, incluindo a doença de Chagas.

#### Relevância:

AVC é uma das principais causas de mortalidade e de incapacidade adquirida em todo o mundo. No Brasil, o AVC figura entre as causas mais frequentes de óbito na população adulta. Trata-se, portanto, de um agravo de grande incidência na população brasileira e de enormes impactos sociais, médicos e econômicos. Nesse contexto, justificam-se estudos que caracterizem o perfil clínico e sócio-demográfico dos pacientes, bem como a identificação de marcadores preditivos de prognóstico dos pacientes.

#### Metodologia:

Os pacientes, maiores de 18 anos, serão selecionados na Unidade de AVC (U-AVC) do Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN), pela equipe clínica e avaliados à admissão e à alta hospitalar com expectativa de inclusão de 300 pacientes. O estudo consistirá de dois eixos de investigação, a saber: 1) Estudo dos perfis clínico e sócio-demográfico dos pacientes com AVC atendidos no HRTN, comparando-se aqueles que possuem doença de Chagas com os que não possuem e 2)

---

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 - Bairro Vila Clóris – BH-MG

Cep:31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266

[www.hrtn.fundep.ufmg.br](http://www.hrtn.fundep.ufmg.br)

RQU NGQ Ver. 03/2014



## HOSPITAL

RISOLETA TOLENTINO NEVES

Estudo de marcadores prognósticos no AVC isquêmico agudo, comparando-se pacientes chagásicos e não-chagásicos. Serão coletados dados pessoais, clínicos e sócio-demográficos do paciente e de sua doença, além de dados de exames neurológicos, avaliação psiquiátrica, funcional e fonoaudiológica e neuropsicológica além da avaliação por escalas utilizadas na rotina. Os pacientes serão submetidos à investigação visando o diagnóstico de doença de Chagas. Entre os testes aplicados para tal fim, serão realizados: Sorologia para doença de Chagas, Eletrocardiograma, Raios-X do tórax e Ecodoppler cardiograma. Um subgrupo de 90 pacientes será submetido a ressonância nuclear magnética estrutural do encéfalo após 90 dias da alta hospitalar para estudo de marcadores prognósticos no AVC isquêmico agudo. Este eixo do projeto selecionará pacientes durante três anos, com follow up aos 30, 90 e 180 dias pós-alta hospitalar. Além dos exames já citados, os pacientes deste eixo farão, em dois momentos, a dosagem de biomarcadores séricos com coleta de 20 ml de sangue venoso Periférico. Serão feitas análises descritivas dos dados, estudo de correlação.

### **Financiamento/Custos:**

A pesquisa não possui financiamento e tem previsão de três anos de duração. O autor informa no protocolo de pesquisa que o estudo não trará ônus para o HRTN, pois todos os exames descritos acima já fazem parte dos protocolos adotados pela equipe de neurologia do HRTN, ou seja, não serão adotados procedimentos além daqueles que já fazem parte da rotina dos cuidados clínicos empregados no HRTN.

### **Aspectos Éticos:**

Consta do protocolo de pesquisa e do TCLE que a participação no estudo não trará riscos significativos à saúde do paciente. "Os riscos são os mesmos dos atendimentos de rotina, exame hospitalar e de uma coleta comum de sangue". E no que diz respeito aos benefícios, o autor declara que não há benefícios diretos para o paciente. "Entretanto, o paciente poderá ter o benefício à qualidade da assistência prestada por este Serviço, incluindo-se informações mais detalhadas sobre AVC e sobre doença de Chagas". A carta de anuência setorial está assinada pela Direção Técnica Assistencial do HRTN. O cronograma de coletas está previsto para 2º semestre de 2015.

### **Parecer:**

Após verificar os documentos anexados, no TCLE, o autor seguiu as sugestões, incluindo no texto que os riscos são mínimos e que os retornos ao ambulatório não acarretam despesas extras para o participante, além da não participação não gerar prejuízos ao tratamento do paciente, e na carta sobre o Projeto, onde o autor declara que não haverá custos extras para o Hospital e/ou para o Sistema de

---

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 - Bairro Vila Clóris – BH-MG

Cep:31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266

[www.hrtn.fundep.ufmg.br](http://www.hrtn.fundep.ufmg.br)

RQU NGQ Ver. 03/2014



HOSPITAL

RISOLETA TOLENTINO NEVES

Saúde, por serem procedimentos já incorporados à rotina do Serviço. Assim, todas as pendências foram atendidas e, portanto, o projeto segue aprovado.

**O Colegiado do Nepe informa que não é permitida a impressão de prontuários e demais documentos necessários para a pesquisa nas impressoras do HRTN.**



---

Colegiado do Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão - NEPE/HRTN

---

Hospital Risoleta Tolentino Neves – Rua das Gabirobas, 01 – Bairro Vila Clóris – BH-MG

Cep:31.744-012 – Tel.: (31) 3459-3266

[www.hrtn.fundep.ufmg.br](http://www.hrtn.fundep.ufmg.br)

RQU NGQ Ver. 03/2014

## ANEXO 2 - Carta de aprovação do projeto de pesquisa junto ao COEP/UFMG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE – 57996316.2.0000.5149**

**Interessado(a): Fidel Meira  
Hospital Risoleta Neves**

### DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 12 de setembro de 2016, o projeto de pesquisa intitulado **“A relação entre o acidente vascular cerebral e doença de chagas em um centro de referência do SUS: perfis clínico, sócio-demográfico e biomarcadores prognósticos”** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

A handwritten signature in blue ink, reading 'Vivian Resende'.

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Vivian Resende

Coordenadora do COEP-UFMG

## ANEXO 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar de pesquisa intitulada “**A relação entre Doença de Chagas e AVC**”

**Apresentação e Justificativa:** O Acidente Vascular Cerebral (AVC), também conhecido como derrame, é caracterizado pela perda rápida de funções neurológicas, decorrente do entupimento (isquemia) ou rompimento (hemorragia) de vasos sanguíneos cerebrais. O paciente pode apresentar paralisia ou dificuldade de movimentação dos membros de um mesmo lado do corpo, dificuldade para falar, para engolir, e problemas visuais. O tratamento envolve equipe multidisciplinar (neurologia, fonoaudiologia e terapia ocupacional, entre outros), pois o AVC geralmente causa um impacto significativo na vida funcional, cognitiva, emocional e social do paciente. Este estudo pesquisa qual a frequência de doença de Chagas entre os pacientes que sofreram AVC e quais as consequências clínicas desta associação.

**Objetivo:** O objetivo geral da pesquisa é conhecer quantos dos nos pacientes vítimas de AVC atendidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves são portadores de doença de Chagas e quais características clínicas são diferentes daqueles que não tem esta associação.

#### **Método:**

**1.Participantes da pesquisa:** Serão avaliados e acompanhados os pacientes vítimas de AVC atendidos no Hospital Risoleta Tolentino Neves. As avaliações acontecerão nos momentos da internação hospitalar, e em 30 dias, 60 dias, 90 dias e 180 dias após a alta hospitalar. Todos os pacientes que participarem da pesquisa serão testados (exame de sangue) para doença de Chagas. Os cuidados em relação ao AVC serão realizados de acordo com as guias de prática clínica atuais.

**2.Envolvimento na pesquisa:** Ao participar deste estudo o Sr. (Sra.) permitirá que os pesquisadores realizem avaliações clínicas, exames clínicos e laboratoriais específicas. O Sr. (Sra.) tem a liberdade de se recusar a participar em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo, consequência ou mudança no atendimento previamente realizado no hospital. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa ao pesquisador e, se necessário ao Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão (NEPE) que atua no Hospital Risoleta Tolentino Neves.

**3.Sobre a entrevista e testes:** Serão coletados dados clínicos referentes à sua idade, sexo e informações relacionadas ao seu estado de saúde, principalmente sobre o AVC. As informações serão obtidas nas entrevistas clínicas por meio de questionários padronizados para avaliar funcionalidade, gravidade e qualidade de vida e sintomas depressivos. Nas amostras de sangue coletadas, serão realizados exames laboratoriais específicos por um profissional experiente para o estudo dos marcadores clínicos e biológicos do AVC. Para isso, amostras de 5ml de sangue serão coletadas. Esta coleta ocorrerá durante sua internação hospitalar e nas visitas de acompanhamento. As entrevistas clínicas e exames acontecerão em datas definidas pelo pesquisador em comum acordo com sua disponibilidade.

**Risco e desconforto:** A participação nesta pesquisa somente traz riscos relativos aos procedimentos rotineiros no cuidado de um paciente com AVC (atendimentos de rotina, exame hospitalar e de uma coleta comum de sangue). A desvantagem da entrevista clínica é que esta pode ser demorada e exigir um pouco da sua paciência.

**Confidencialidade:** Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente os pesquisadores terão conhecimento dos dados. Os resultados do estudo não citarão os nomes dos participantes.



**Benefícios:** Ao participar desta pesquisa o Sr. (Sra.) poderá ter o benefício a contribuição para o conhecimento científico em relação ao AVC, já que esta pesquisa pode trazer importantes dados em relação a associação da doença de Chagas e o AVC. Caso se recuse a participar, o Sr. (Sra.) continuará a ter acesso a assistência prestada por este Serviço, incluindo-se informações mais detalhadas sobre AVC, destinada a você e aos seus familiares.

**Custos:** O Sr. (Sra.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa. Como participar desta pesquisa é um ato voluntário, nenhum valor será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto, preencha, por favor, os itens que se seguem:

#### Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados e após leitura deste termo com tempo suficiente para esclarecer eventuais dúvidas, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa e informo que recebi uma via deste termo também assinada pelo pesquisador.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente

Nome do representante legal: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do representante legal (se aplicável)

\_\_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador

#### Contatos dos pesquisadores:

- Fidel Meira. Unidade de AVC, 5 andar. Hospital Risoleta Tolentino Neves. Rua das Gabirobas, 01. Vila Clóris, Belo Horizonte/MG. Tel: (31) 3459-3200. email: fidelmeira.neurologia@gmail.com
- Antonio Lucio Teixeira. Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM), sala 281, Faculdade de Medicina, UFMG. Avenida Professor Alfredo Balena, 190 - Santa Efigênia, Belo Horizonte. Tel: (31) 3409-8073. Correio eletrônico: altextr@gmail.com
- Núcleo de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital Risoleta Tolentino Neves (NEPE): (31) 3459-3200, Fax: 55 31 3459-3229. Rua das Gabirobas, 01, Vila Clóris, Belo Horizonte/MG – Brasil, CEP: 31.744-012 e e-mail para contato com o coordenador do NEPE, Henrique Torres: henrique.torres@hrtn.fundep.ufmg.br.

Para contato EXCLUSIVAMENTE relativo a dúvidas quanto aos aspectos éticos desta pesquisa:

- Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP): (31) 3409-4592. Avenida Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – sala 2005, Campus Pampulha, Belo Horizonte – MG.

APÊNDICE 1 - Classificação dos subtipos do AVC isquêmico - Classificação de TOAST (Adams et al., 1993).

Subtipo	Características
<b>Aterosclerose de grandes artérias cervicais</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clínica: síndrome neurológica cortical cerebral ou cerebelar.</li> <li>2. Imagem: TC ou RM demonstrando infarto cortical, cerebelar, em tronco encefálico ou subcortical &gt;1,5cm.</li> <li>3. Exames: estenose &gt;50% em artéria intra ou extracraniana. Descartadas fontes de cardioembolismo* ou outras etiologias.</li> </ol>
<b>Infarto cardioembólico</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clínica: síndrome neurológica cortical cerebral ou cerebelar.</li> <li>2. Imagem: TC ou RM demonstrando infarto cortical, cerebelar, em tronco encefálico ou subcortical &gt;1,5cm.</li> <li>3. Exames: fonte cardioembólica* documentada. Descartadas estenose &gt;50% em artéria intra ou extracraniana e outras etiologias.</li> </ol>
<b>Oclusão de pequenas artérias</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clínica: síndrome neurológica lacunar.</li> <li>2. Imagem: TC ou RM demonstrando infarto em tronco encefálico ou subcortical &lt;1,5cm.</li> <li>3. Exames: descartados fonte cardioembólica*, estenose &gt;50% em artéria intra ou extracraniana e outras etiologias.</li> </ol>
<b>Outra etiologia determinada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Clínica: síndrome neurológica cortical cerebral ou cerebelar ou síndrome lacunar.</li> <li>2. Imagem: infarto encefálico em qualquer topografia.</li> <li>3. Exames: descartados fonte cardioembólica* e estenose &gt;50% em artéria intra ou extracraniana. Outros exames comprovam o mecanismo etiológico. Exemplo: dissecação arterial, trombofilia, etc.</li> </ol>
<b>Etiologia indeterminada</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. duas ou mais causas identificadas</li> <li>2. avaliação não conclusiva para etiologia específica</li> <li>3. avaliação incompleta</li> </ol>

\* Classificação das fontes cardioembólicas em médio e alto risco pode ser vista no APÊNDICE 1B.

TC Tomografia computadorizada

RM Ressonância magnética

TOAST Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

APÊNDICE 1B - Fontes de cardioembolismo de médio e alto risco de acordo com a classificação dos subtipos do AVC isquêmico - Classificação de TOAST (Adams et al., 1993).

Subtipo	Características
<b>Alto risco</b>	Prótese valvar mecânica Estenose mitral com fibrilação atrial Fibrilação atrial (excluindo-se fibrilação atrial isolada) Trombo no átrio esquerdo ou no apêndice atrial esquerdo Doença do nó sinusal Infarto do miocárdio recente (<4 semanas) Trombo no ventrículo esquerdo Miocardiopatia dilatada Acinesia segmentar do ventrículo esquerdo Mixoma atrial Endocardite infecciosa
<b>Médio risco</b>	Prolapso valvar mitral Calcificação do anel mitral Estenose mitral sem fibrilação atrial Contraste ecogênico espontâneo no átrio esquerdo Aneurisma do septo interatrial Forame oval patente Flutter atrial Fibrilação atrial isolada Prótese valvar biológica Endocardite trombótica não bacteriana Insuficiência cardíaca congestiva Hipocinesia segmentar do ventrículo esquerdo Infarto do miocárdio (>4 semanas, <6 meses)
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

APÊNDICE 2 - Indicações e contra-indicações para realização de trombólise endovenosa no AVC isquêmico agudo (Jauch et al., 2013).

### **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA USO DE rt-PA**

1. Diagnóstico clínico de acidente vascular cerebral isquêmico
  2. Idade > 18 anos
  3. Início dos sintomas com menos de 4,5h\*. Se sintomas notados ao acordar, considerar como início o último horário em que estava acordado e assintomático.
- (\*) Caso o paciente apresente idade maior que 80 anos ou NIHSS > 25 ou esteja em uso de anticoagulantes ou apresente história de AVC prévio associado a diabetes mellitus ou a combinação destes, deve ter início dos sintomas em até três horas para realização da trombólise

### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA USO DE rt-PA**

1. AVC ou trauma craniano importante nos últimos 3 meses;
2. Sintomas que sugeriram hemorragia subaracnoide;
3. Punção arterial em sítio não compressível nos últimos 7 dias;
4. História de hemorragia intracraniana;
5. Neoplasia, má formação arteriovenosa ou aneurisma intracranianos;
6. Cirurgia intracraniana ou espinhal recente;
7. Pressão arterial elevada (sistólica >185mmHg ou diastólica >110mmHg);
8. Sangramento interno ativo;
9. Contagem de plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>;
10. Heparinização plena nas últimas 48h ou PTTa alargado;
11. Uso de anticoagulante oral com RNI>1,7;
12. Uso de inibidores de trombina ou de inibidores do fator Xa com exames (PTTa, RNI, contagem de plaquetas, tempo de trombina) alterados;
13. Glicose <50mg/dl;
14. TC crânio evidenciando hemorragia ou infarto multilobar (hipodensidade >1/3 hemisfério cerebral).

### **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO RELATIVOS:**

1. Sintomas mínimos ou melhorando rapidamente;
2. Gravidez;
3. Abertura do quadro com crise convulsiva com déficit neurológico residual pós-ictal;
4. Cirurgia de grande porte ou trauma grave nos últimos 14 dias;
5. Hemorragia gastro-intestinal ou urinária nos últimos 21 dias;
6. IAM nos últimos 3 meses.

## BIBLIOGRAFIA

- ADAMS, H. P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. **Stroke**, v. 24, n. 1, p. 35-41, 1993.
- ANDRADE, M. C. et al. Chagas disease: morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 48, n. 6, p. 706-15, 2015.
- AY, H. et al. Pathogenic ischemic stroke phenotypes in the NINDS-stroke genetics network. **Stroke**, v. 45, n. 12, p. 3589-96, 2014.
- BAMFORD, J. et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. **Lancet**, v. 337, n. 8756, p. 1521-6, 1991.
- BERN, C. Chagas' Disease. **N Engl J Med**, v. 373, n. 5, p. 456-66, 2015.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Brasil 2009: Uma análise da situação de saúde e da agenda nacional e internacional de prioridades em saúde. Brasília: Ministério da Saúde 2010.
- \_\_\_\_\_. Manual de rotinas para atenção ao AVC: Ministério da Saúde: 50 p. 2013.
- \_\_\_\_\_. **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília.: Ministério da Saúde: 814 p. 2015.
- \_\_\_\_\_. Situação epidemiológica da Doença de Chagas. 2016. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/646-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/doenca-de-chagas/12-doenca-de-chagas/11116-situacao-epidemiologica-chagas> >. Acesso em: 10/10/2016.
- BRAZIS, P. W.; MASDEU, J. C.; BILLER, J. **Localization in clinical neurology**. 6ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 657 p.
- CARDOSO, R. et al. The Prevalence of Atrial Fibrillation and Conduction Abnormalities in Chagas' Disease: A Meta-Analysis. **J Cardiovasc Electrophysiol**, v. 27, n. 2, p. 161-9, 2016.
- CAROD-ARTAL, F. J. Stroke: a neglected complication of American trypanosomiasis (Chagas' disease). **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 101, n. 11, p. 1075-80, 2007.
- \_\_\_\_\_. Trypanosomiasis, cardiomyopathy and the risk of ischemic stroke. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, v. 8, n. 5, p. 717-28, 2010.
- CAROD-ARTAL, F. J.; GASCON, J. Chagas disease and stroke. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 5, p. 533-42, 2010.
- CAROD-ARTAL, F. J.; RIBEIRO LDA, S.; VARGAS, A. P. Awareness of stroke risk in chagasic stroke patients. **J Neurol Sci**, v. 263, n. 1-2, p. 35-9, 2007.
- CAROD-ARTAL, F. J.; VARGAS, A. P.; FALCAO, T. Stroke in asymptomatic Trypanosoma cruzi-infected patients. **Cerebrovasc Dis**, v. 31, n. 1, p. 24-8, 2011.

CAROD-ARTAL, F. J. et al. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. **Stroke**, v. 36, n. 5, p. 965-70, 2005.

CAROD-ARTAL, F. J. et al. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause stroke. **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, v. 74, p. 516-8, 2003.

CHAGAS, C. Nova tripanozomíaze humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n. sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 1, n. 2, p. 159-228, 1909.

CHOLLET, F. Pharmacologic approaches to cerebral aging and neuroplasticity: insights from the stroke model. **Dialogues Clin Neurosci**, v. 15, n. 1, p. 67-76, 2013.

CONNOLLY, S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 361, n. 12, p. 1139-51, 2009.

CORDONNIER, C.; LEYS, D. Stroke: the bare essentials. **Pract Neurol**, v. 8, n. 4, p. 263-72, 2008.

COUGO-PINTO, P. T. et al. Safety of IV thrombolysis in acute ischemic stroke related to Chagas disease. **Neurology**, v. 81, n. 20, p. 1773-5, 2013.

DAROFF, R. B.; BRADLEY, W. G. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**. 6ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2012.

DE CARVALHO, F. A. et al. Get with the guidelines stroke performance indicators in a brazilian tertiary hospital. **Cerebrovasc Dis Extra**, v. 2, n. 1, p. 26-35, 2012.

DIAS, J. C. P. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 21, p. 7-86, 2016.

DIAS JÚNIOR, J. O. **Avaliação das artérias carótidas de pacientes chagásicos acometidos por eventos isquêmicos cerebrais**. 2011. 121 Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

DIAS JUNIOR, J. O. et al. Assessment of the source of ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas disease. **Int J Cardiol**, v. 176, n. 3, p. 1352-4, 2014.

FEIGIN, V. L. et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. **Lancet Neurol**, v. 8, n. 4, p. 355-69, 2009.

FURIE, K. L. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. **Stroke**, v. 42, n. 1, p. 227-76, 2011.

GODOY, D. A.; PARANHOS, J. L.; MARTINS, S. **El libro de los interrogantes acerca del ACV**. 1ed. Bogotá: Distribuna Editorial, 2016. 700 p.

GRANGER, C. B. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 365, n. 11, p. 981-92, 2011.

GUEDES, P. M. et al. Inflammation Enhances the Risks of Stroke and Death in Chronic Chagas Disease Patients. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 10, n. 4, p. e0004669, 2016.

IBGE. Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação., 2016. Disponível em: < (<http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/> >. Acesso em: 16/10/2016.

JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870-947, 2013.

KUSTER, G. W. et al. Outcome determinants of stroke in a brazilian primary stroke center. **Stroke Res Treat**. 2014: 6 p. 2014.

LIMA-COSTA, M. F.; MATOS, D. L.; RIBEIRO, A. L. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui cohort study of aging. **Stroke**, v. 41, n. 11, p. 2477-82, 2010.

LUENGO-FERNANDEZ, R. et al. Population-based study of disability and institutionalization after transient ischemic attack and stroke: 10-year results of the Oxford Vascular Study. **Stroke**, v. 44, n. 10, p. 2854-61, 2013.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 104, n. Suppl 1, p. 17-30, 2009.

MORILLO, C. A. et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. **N Engl J Med**, v. 373, n. 14, p. 1295-306, 2015.

MOURAO, A. M. et al. Frequency and factors associated with dysphagia in stroke. **Codas**, v. 28, n. 1, p. 66-70, 2016.

NG, M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-81, 2014.

NISIMURA, L. M. et al. Acute Chagas disease induces cerebral microvasculopathy in mice. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 7, p. e2998, 2014.

NORRVING, B. **Oxford textbook of stroke and cerebrovascular disease**. First edition. Oxford, United Kingdom ; New York: Oxford University Press, 2014. xiv, 290 pages ISBN 9780199641208.

NUNES, M. C. et al. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. **J Neurol Sci**, v. 278, n. 1-2, p. 96-101, 2009.

NUNES, M. C. et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. **Glob Heart**, v. 10, n. 3, p. 151-7, 2015.

OMS; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Reporte sobre la enfermedad de Chagas. Buenos Aires 2005.

PAIXAO, L. C. **Doença de Chagas: um fator de risco independente para acidente vascular cerebral isquêmico**. 2007. 80p Dissertação. Pós Graduação em Ciências da

Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.

PAIXAO, L. C. et al. Chagas disease: independent risk factor for stroke. **Stroke**, v. 40, n. 12, p. 3691-4, 2009.

PATEL, M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. **N Engl J Med**, v. 365, n. 10, p. 883-91, 2011.

PEREZ-MOLINA, J. A. et al. Old and new challenges in Chagas disease. **Lancet Infect Dis**, v. 15, n. 11, p. 1347-56, Nov 2015. ISSN 1474-4457 (Electronic) 1473-3099 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26231478> >.

PITTOCK, S. J. et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 12, n. 1, p. 1-7, 2003.

RASSI, A., JR.; RASSI, A.; MARCONDES DE REZENDE, J. American trypanosomiasis (Chagas disease). **Infect Dis Clin North Am**, v. 26, n. 2, p. 275-91, 2012.

RASSI, A., JR.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, v. 375, n. 9723, p. 1388-402, 2010.

RIBEIRO, A. L. et al. Electrocardiographic abnormalities in elderly Chagas disease patients: 10-year follow-up of the Bambui Cohort Study of Aging. **J Am Heart Assoc**. 3: e000632 p. 2014.

ROPPER, A. H.; SAMUELS, M. A.; KLEIN, J. **Adams and Victor's principles of neurology**. 10ed. New York: McGraw-Hill Education Medical, 2014. 1654p.

SAVER, J. L. et al. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in >30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. **Stroke**, v. 41, n. 7, p. 1431-9, 2010.

SOUSA, A. S. et al. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. **Arq Bras Cardiol**, v. 91, n. 5, p. 306-10, 2008.

WALT, G. WHO's World Health Report 2003. **BMJ**, v. 328, n. 7430, p. 6, 2004.

WHO; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. **Wkly Epidemiol Rec**, v. 90, n. 6, p. 33-43, 2015.



