



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA

**AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE
PACIENTES CHAGÁSICOS ACOMETIDOS POR
EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS**

JOSÉ OLÍMPIO DIAS JÚNIOR

Belo Horizonte - MG

2011

JOSÉ OLÍMPIO DIAS JÚNIOR

**AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE
PACIENTES CHAGÁSICOS ACOMETIDOS POR
EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito à obtenção do Grau de Mestre em Medicina.

Orientadora: Professora Maria do Carmo Pereira Nunes.

Co-orientador: Professor Doutor Manoel Otávio da Costa Rocha.

**Belo Horizonte - MG
Faculdade de Medicina - UFMG**

2011



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
CIÊNCIAS DA SAÚDE, INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Prof^ª. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomes

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^ª. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof^ª. Anelise Impeliziere Nogueira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical:

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical:

Prof. Vandack Alencar Nobre Júnior (coordenador)

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha (subcoordenador)

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. José Roberto Lambertucci

Prof. Ricardo de Amorim Corrêa

Stella Sala Soares Lima (representante discente)

A minha esposa, Patrícia,
por seu amor sempre presente,
ensinamentos perenes
e pelo incentivo e apoio incondicionais.

A meus filhos, Helena, Laura e Matheus,
pelo sentido que dão à minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Professora Maria do Carmo Pereira Nunes, de cujo desenvolvimento profissional e científico fui testemunha, por ter acreditado em mim e possibilitado a realização deste trabalho com equilíbrio adequado de autoridade, dedicação e autonomia.

Ao Professor Doutor Manoel Otávio da Costa Rocha, por representar a síntese do educador, pesquisador e ser humano exemplar e por ter me permitido aprender tanto com nosso convívio.

Ao Professor Antônio Lúcio Teixeira Júnior, por seu interesse e participação ativa em diversas etapas do trabalho, inclusive com a avaliação neurológica dos pacientes.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), na pessoa do seu Diretor, Prof. Francisco José Penna, pela oportunidade de realização do curso de Pós-graduação em Medicina Tropical.

A meus eternos mestres Professores, Luiz Gonzaga Vaz Coelho, João Gabriel Marques da Fonseca, Sílvio Lisboa de Oliveira, Carlos Faria Santos Amaral, Ênio Roberto Pietra Pedroso e ao inesquecível Professor Mário López, por terem despertado em mim ideais científicos e humanitários que sempre nortearam minha vida.

Aos diretores do Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico (IMRAD), pela abertura das portas da instituição para a realização dos exames de imagem.

Aos colegas da pós-graduação, em especial Maria Auxiliadora, Renata, Marco Paulo, Felipe e Daniel, pelo convívio, apoio e ensinamentos.

Aos acadêmicos de Iniciação Científica, em especial Vanessa, Lucas e Virgínia, que tanto trabalharam para a realização deste projeto.

Aos pós-graduandos de Estatística, especialmente ao José Luiz, que auxiliaram na elaboração e desenvolvimento do projeto de pesquisa.

Aos médicos e funcionários do Ambulatório Orestes Diniz, pela dedicação e atenção dispensadas aos pacientes atendidos.

Aos meus saudosos pais, José Olímpio e Elza, por me mostrarem o caminho e possibilitarem a realização de muitos sonhos.

A meus irmãos, Márcio (*in memoriam*), Múcio e Marco Antônio, pelos exemplos de responsabilidade, competência profissional e princípios éticos.

Ao meu sogro, Dr. Carlos Batista Alves de Souza, por sua amizade, exemplo e por sempre ter apoiado meu crescimento pessoal e profissional.

Aos pacientes, pela confiança depositada em mim.

A todos aqueles que me ajudaram na realização deste projeto, meu reconhecimento e gratidão.

"É melhor tentar e falhar que se preocupar e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão, que se sentar fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar, a em dias tristes em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco, a em conformidade viver [...]"

Martin Luther King.

" A verdade científica, outrora tida como imutável, enquanto pudesse ser pesada e medida,
é mutável. Acrescente um fato, mude a perspectiva e você terá uma nova verdade. A
verdade é uma variável constante. Nós a procuramos, a encontramos, nosso ponto de vista
muda, e a verdade muda para encontrá-lo."

William J. Mayo.

RESUMO

DIAS JR., J.O. **Avaliação das artérias carótidas de pacientes chagásicos acometidos por eventos isquêmicos cerebrais.** Belo Horizonte, 2011. 120 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Introdução: A ocorrência de eventos tromboembólicos, particularmente de eventos isquêmicos cerebrais, no curso evolutivo da cardiopatia chagásica crônica, é de grande importância clínica e interesse científico. O mecanismo fisiopatológico cardioembólico é considerado o mais importante. Estudos experimentais demonstraram que a infecção pelo *T. cruzi* determina lesões inflamatórias em grandes artérias.

Metodologia: O presente trabalho realizou avaliação ecográfica das artérias carótidas de pacientes chagásicos com antecedentes de eventos isquêmicos cerebrais, incluindo a detecção e caracterização de placas ateroscleróticas, medida da espessura médio-intimal e avaliação quantitativa da rigidez parietal. Trata-se de estudo transversal, realizado entre outubro de 2009 e dezembro de 2010, tendo sido selecionados 26 pacientes com cardiopatia chagásica e eventos cerebrovasculares prévios e grupo-controle composto de 26 pacientes com cardiopatia chagásica, sem esses eventos, pareados aos casos por idade, sexo, fatores de risco cardiovascular e gravidade do acometimento cardíaco. Após assinatura do termo de consentimento, os pacientes se submeteram a avaliação clínica, análise dos registros eletrocardiográficos, exame neurológico e classificação dos eventos isquêmicos cerebrais, ecocardiograma transtorácico e estudo ultrassonográfico das artérias carótidas.

Resultados: os grupos não diferiram em relação às características demográficas, à classe funcional, à existência de arritmia e aos fatores de risco cardiovascular. A pressão arterial diastólica foi mais elevada nos pacientes com eventos, embora com níveis pressóricos dentro dos limites da normalidade ($77,1 \pm 8,6$ versus $69,8 \pm 10,1$ mmHg, $p=0,043$). O tratamento farmacológico somente diferiu em relação ao uso de anticoagulantes orais (maior frequência no grupo de casos, 73% versus 19%, $p<0,001$). A classificação dos eventos isquêmicos cerebrais evidenciou predomínio de acidentes vasculares cerebrais cardioembólicos (89%), comprometendo a circulação anterior parcial (70%). Os achados à ecocardiografia não diferiram entre os grupos, com exceção de aneurisma apical (maior frequência no grupo de casos, 85% versus 19%, $p<0,001$) e trombo intracavitário (maior frequência no grupo de casos, 31% versus 0%, $p=0,002$). As pressões arteriais locais sistólica e diastólica, calculadas a partir da exploração das artérias carótidas comuns direita e esquerda, diferiram entre os dois grupos, sendo mais elevadas entre os pacientes com eventos isquêmicos cerebrovasculares.

Conclusão: Demonstrou-se associação entre propriedades elásticas da parede arterial carotídea e a ocorrência prévia de evento cerebrovascular isquêmico em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. A rigidez arterial, medida pelas pressões arteriais locais, foi mais elevada entre os casos que em controles com características demográficas e clínicas semelhantes. A prevalência de placas ateroscleróticas e a espessura médio-intimal carotídea não diferiram entre os dois grupos.

Palavras-chave: Doença de Chagas. Cardiomiopatia chagásica. Acidente cerebral vascular. Ultrassonografia. Artérias carótidas.

ABSTRACT

DIAS JR., J.O. **Carotid artery evaluation of chagasic patients with ischemic cerebrovascular events.** Belo Horizonte, 2011. 120 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais.

Introduction: The occurrence of thromboembolic events, particularly of cerebrovascular events, over the course of chronic Chagas' cardiopathy represents topic of great clinical importance and scientific interest. Cardioembolic stroke is considered their most important cause. Vascular inflammatory injuries have been shown to be associated with *T. cruzi* infection in experimental studies.

Material and Methods: The present study evaluated carotid arteries in chagasic patients with antecedents of cerebral ischemic events, including the diagnosis and morphologic characterization of atherosclerotic plaques, measure of intima-media thickness and quantitative evaluation of the arterial stiffness. This is a transversal study, carried through between October 2009 and December 2010, including 26 chagasic patients with previous ischemic events and 26 chagasic patients without previous events as a control group. The groups have been matched for age, sex, cardiovascular risk factors and severity of cardiac disfunction. After informed consent, all patients underwent a complete clinical evaluation, analysis of the electrocardiographic registers, neurologic evaluation, echocardiographic study and carotid artery ultrasound.

Results: The groups had not differed in demographic characteristics, functional class, presence of cardiac arrhythmias and cardiovascular risk factors. Diastolic blood pressure was higher in patients with events, even though pressoric levels remained within normal limits (77.1 ± 8.6 versus 69.8 ± 10.1 mmHg, $p=0.043$). Pharmacological treatment only differed in relation to the oral anticoagulants use (more frequent in patient with previous events, 73% versus 19%, $p<0.001$). The classification of the cerebral ischemic events evidenced predominance of cardioembolic stroke (89%) compromising partially the anterior circulation (70%). The echocardiographic findings had not differed between the groups, with exception to the presence of apical aneurism (more frequent in patient with previous events, 85% versus 19%, $p<0.001$), and intracardiac thrombus (more frequent in patient with previous events, 31% versus 0%, $p=0.002$). Local systolic and diastolic blood pressures calculated from the exploration of right and left common carotid arteries had differed between the two groups, being higher in patients with ischemic cerebrovascular events.

Conclusions: The present study has demonstrated association between elastic properties of the carotid artery wall and previous occurrence of cerebrovascular ischemic events in patients with chronic Chagas' cardiopathy. Arterial stiffness, evaluated through local arterial pressures, was greater in patients with cerebrovascular events than in controls with similar demographic and clinical characteristics. Prevalence of atherosclerotic plaques and the carotid intima media-thickness had not differed between the two groups.

Key words: Chagas disease, chagasic cardiopathy, stroke, ultrasound, carotid artery.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

FIGURA 1 Carlos Chagas, médico clínico e pesquisador, nascido em Oliveira-MG, em 1879.....	20
FIGURA 2 Aneurisma apical na cardiopatia chagásica crônica.....	22
FIGURA 3 Gráfico representativo das principais determinantes de mortalidade no Brasil.....	28
FIGURA 4 Representação esquemática e gráfica da variação do diâmetro arterial relacionada à variação pressórica.....	38
FIGURA 5 Posição da cabeça do paciente e orientação do transdutor para a obtenção de imagens longitudinais das artérias carótidas à direita.....	52
FIGURA 6 Local da exploração ultrassonográfica, imagem ultrassonográfica e processamento dos sinais por radiofrequência, sendo realizada medida da espessura médio-intimal na artéria carótida comum direita.....	55
FIGURA 7 Determinação da idade vascular. Paciente com idade cronológica de 35 anos e idade vascular de 55 anos.....	56
FIGURA 8 Medida quantitativa da rigidez arterial na artéria carótida comum direita.....	57
FIGURA 9 Ressonância magnética do encéfalo, sequência FLAIR em cortes axiais.....	59
FIGURA 10 Angiorressonância magnética do encéfalo, com ênfase arterial, realizada pela sequência TOF 3D.....	60
FIGURA 11 Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de quatro câmaras, mostrando aneurisma da região apical do ventrículo esquerdo.....	68
FIGURA 12 Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de duas câmaras.....	69
FIGURA 13 Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando placa aterosclerótica não obstrutiva.....	72
FIGURA 14 Imagem doppler colorido, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando placa aterosclerótica não obstrutiva.....	73

FIGURA 15 Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando estruturas parietais hipoeoicas compatíveis com trombo organizado ou placas ateroscleróticas.....	79
FIGURA 16 Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo esquerdo mostrando ausência de estruturas.....	80
FIGURA 17 Imagem à ecografia vascular bidimensional e doppler de amplitude, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando estruturas parietais e estenose grave da artéria carótida interna.....	82
FIGURA 18 Imagem à ecografia vascular doppler pulsado com registro das velocidades no segmento proximal da artéria carótida interna.....	82

Gráficos

GRÁFICO 1 Histograma da fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica estudados: HC-UFMG, 2010.....	67
GRÁFICO 2 Correlação entre a EMI e a idade dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica.....	75
GRÁFICO 3 Correlação entre a EMI e a pressão arterial diastólica dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica.....	75

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Classificação dos eventos isquêmicos cerebrais conforme a escala de Rankin, índice de Barthel, classificação Bamford e TOAST dos pacientes com cardiopatia chagásica e evento isquêmico cerebral (n=26): HC-UFMG, 2010.....	62
TABELA 2 Características demográficas e clínicas dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica, com(n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio : HC-UFMG, 2010.....	63
TABELA 3 Comparação dos medicamentos utilizados entre os 26 pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 pacientes-controles: HC-UFMG, 2010.....	64
TABELA 4 Comparação das alterações eletrocardiográficas entre os 26 pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 pacientes-controles: HC-UFMG, 2010.....	65
TABELA 5 Comparação dos parâmetros ecocardiográficos obtidos ao modo M entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFMG, 2010.....	66
TABELA 6 Associação do aneurisma apical com evento isquêmico cerebral nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica: HC-UFMG, 2010.....	67
TABELA 7 Associação do trombo apical com evento isquêmico cerebral nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica: HC-UFMG, 2010.....	68
TABELA 8 Comparação dos parâmetros ecocardiográficos de função diastólica entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFMG, 2010.....	70
TABELA 9 Comparação dos parâmetros de função ventricular direita entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFMG, 2010.....	71
TABELA 10 Avaliação, pela ecografia vascular, de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas, suas características morfológicas e grau de estenose nos pacientes dos grupos com (n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio. : HC-UFMG, 2010.....	72

TABELA 11 Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFGM, 2010.....	74
TABELA 12 Fatores associados à espessura médio-intimal carotídea nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica: HC-UFGM, 2010.....	74
TABELA 13 Medidas através da ecografia vascular, dos parâmetros de avaliação quantitativa da rigidez das artérias carótidas nos pacientes dos grupos com e com (n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio: HC-UFGM, 2010	76

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

β	Beta
Δ	Delta
\leq	Menor ou igual que
\geq	Maior ou igual que
μm	Micrômetros
A'	Velocidade máxima da onda diastólica final
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnica
ACCD	Artéria carótida comum direita
ACCE	Artéria carótida comum esquerda
ACED	Artéria carótida externa direita
ACI	Artéria carótida interna
ACID	Artéria carótida interna direita
ACIE	Artéria carótida interna esquerda
ACSRS	<i>Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke</i>
AE	Átrio esquerdo
AIT	Ataques isquêmicos transitórios
Ao	Aorta ascendente
ARV	Alterações da repolarização ventricular
AVC	Acidente vascular cerebral
BAV	Bloqueio atrioventricular
BCRD	Bloqueio completo do ramo direito
Bpm	Batimento por minuto
BRE	Bloqueio do ramo esquerdo
CC	Coefficiente de complacência
CCC	Cardiopatía chagásica crônica
Cm	Centímetros
cm/s	Centímetros por segundo
ΔD	Varição de diâmetro
Dd	Diâmetro diastólico

DIP	Doenças infecciosas e parasitárias
Ds	Diâmetro sistólico
E'	Velocidade máxima da onda diastólica inicial
ECA	Enzima conversora da angiotensina
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-linked immunoabsorbent assay</i>
EMI	Espessura médio-intimal carotídea
ESSV	Extrassístoles supraventriculares
ESV	Extrassístoles ventriculares
EV	Ecografia vascular
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
FS	Fração de encurtamento
HAE	Hemibloqueio anterior esquerdo
HC	Hospital das Clínicas
IAo	Insuficiência aórtica
iECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IM	Insuficiência mitral
IMRAD	Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico
IP	Insuficiência pulmonar
IR	Índice de resistência
IT	Insuficiência tricúspide
IVD	Insuficiência ventricular direita
m/s	Metros por segundo
MHz	Megahertz
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetros de mercúrio
ms	Milissegundos
n°	Número
NBR	Norma Brasileira
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
P	Probabilidade
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C reativa
PP	Parede posterior
PS	<i>Plaque score</i>
PSAP	Pressão sistólica na artéria pulmonar
QAS	<i>Quantitative arterial stiffness</i>
QIMT	<i>Quantitative intima media thickness</i>
RM	Ressonância magnética
RSR	Ritmo sinusal regular
S	Segundo
S	Velocidade máxima da onda sistólica
SCA	Síndrome coronariana aguda
SIV	Septo interventricular
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
T4	Tiroxina
TAV	Tempo de ativação sistólica
TC	Tomografia computadorizada
TD	Tempo de desaceleração
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TVNS	Taquicardia ventricular não sustentada
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo
VD	Ventrículo direito
VDF	Velocidade diastólico final
VE	Ventrículo esquerdo
Ved	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo

Ves	Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo
Vmáx	Velocidade máxima do jato regurgitante tricúspide
VOP	Velocidade de onda de pulso
VSM	Velocidade sistólica máxima

SUMÁRIO¹

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	24
2.1 Doença de Chagas: epidemiologia.....	24
2.2 Doença de Chagas: formas clínicas.....	26
2.3 Acidentes vasculares cerebrais na doença de Chagas.....	28
2.4 Ecografia vascular no diagnóstico da aterosclerose clínica e subclínica.....	33
2.4.1 Detecção e caracterização das placas ateroscleróticas.....	33
2.4.2 Medida da espessura médio-intimal carotídea.....	35
2.4.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial.....	37
3 OBJETIVOS.....	42
3.1 Objetivo geral.....	42
3.2 Objetivos específicos.....	42
4 METODOLOGIA.....	43
4.1 Desenho do estudo.....	43
4.2 Local do estudo.....	43
4.3 Pacientes.....	43
4.3.1 Cálculo amostral.....	43
4.3.2 Critérios de inclusão.....	44
4.3.3 Critérios de exclusão.....	44
4.3.4 Critérios de inclusão no grupo-controle.....	45
4.4 Instrumentos de medida e procedimentos.....	45
4.4.1 Avaliação clínica.....	45
4.4.2 Definição e classificação dos eventos isquêmicos cerebrais.....	46
4.4.3 Eletrocardiografia.....	48
4.4.4 Ecocardiografia transtorácica.....	48
4.4.5 Ecografia vascular.....	51

¹ Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas.

4.5 Procedimentos.....	57
4.6 Análise estatística.....	59
4.7 Considerações éticas.....	60
4.8 Normatização bibliográfica.....	60
5 RESULTADOS.....	61
5.1 Características gerais da população estudada.....	61
5.2 Dados do eletrocardiograma.....	63
5.3 Dados do ecocardiograma transtorácico.....	64
5.3.1 Análise da função sistólica do ventrículo esquerdo.....	64
5.3.2 Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo.....	68
5.3.3 Avaliação da função ventricular direita.....	69
5.4 Dados da ecografia vascular.....	70
5.4.1 Placas ateroscleróticas carotídeas.....	70
5.4.2 Espessura médio-intimal carotídea.....	72
5.4.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial.....	75
6 DISCUSSÃO.....	76
6.1 Características gerais da população estudada.....	76
6.2 Eventos isquêmicos cerebrais.....	77
6.3 Dados do eletrocardiograma.....	82
6.4 Dados do ecocardiograma transtorácico.....	84
6.5 Dados da ecografia vascular.....	85
6.5.1 Placas ateroscleróticas carotídeas.....	85
6.5.2 Espessura médio-intimal.....	86
6.5.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial.....	87
7 CONCLUSÕES.....	91
REFERÊNCIAS.....	92
ANEXOS E APÊNDICES.....	101

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas é moléstia infecciosa, descoberta e descrita pelo médico brasileiro Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas em 1909 (FIG. 1). Naquela ocasião, ele realizava campanha contra a malária que atingia operários que trabalhavam na construção de um trecho da Estrada de Ferro Central do Brasil, na região norte de Minas Gerais. Carlos Chagas descreveu o agente etiológico, o transmissor e o modo de transmissão da doença (CHAGAS, 1911).

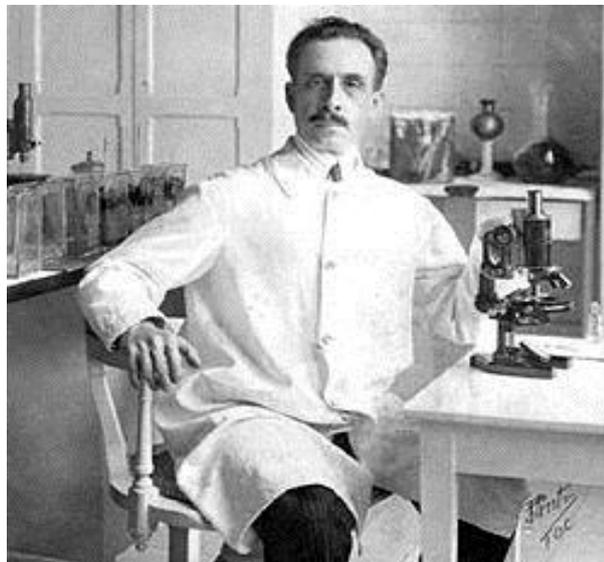


FIGURA 1 - Carlos Chagas, médico clínico e pesquisador, nascido em Oliveira-MG, em 1879.

Fonte: http://pt.wikipedia.org/wiki/Carlos_Chagas.

Mesmo após um século de sua descrição, a doença permanece entre os principais problemas de saúde pública em nosso meio, representando a maior causa de incapacidade entre adultos jovens, atribuído às doenças tropicais. Sua importância está relacionada à sua extensa distribuição e à íntima ligação com o subdesenvolvimento social e econômico. A incapacidade determinada pela doença tem impacto predominante em jovens e pessoas de meia-idade, estimando-se atualmente em 667.000 o número de anos perdidos (incapacidade ou morte prematura) devido à doença (MONCAYO; SILVEIRA, 2009).

A cardiopatia chagásica crônica é a manifestação mais grave da doença, constituindo-se em importante causa de insuficiência cardíaca no Brasil (BOCCHI *et al.*, 2009). Cerca de 30 a 40% dos indivíduos infectados apresentarão, durante sua vida, algum grau de comprometimento cardíaco (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

O curso clínico da cardiopatia chagásica é variável, incluindo desde pacientes assintomáticos até formas graves, com insuficiência cardíaca, arritmias complexas e fenômenos tromboembólicos. Os mecanismos determinantes do padrão evolutivo de cada paciente ainda não foram completamente esclarecidos. Estudos longitudinais realizados em pacientes na fase crônica da doença demonstraram que várias características individuais podem prever prognóstico desfavorável. Os resultados, entretanto, são inconsistentes nas diferentes pesquisas e a identificação das variáveis preditoras de mortalidade não se encontra definitivamente esclarecida (RASSI JR., 2007). Há evidências, entretanto, de que o prognóstico dessa cardiopatia depende da expressão do acometimento miocárdico, sendo fatores que contribuem para o risco de morte: alterações eletrocardiográficas, disfunção autonômica, arritmias cardíacas e o grau de disfunção ventricular (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007). A função sistólica do ventrículo esquerdo, mensurada pela fração de ejeção, permanece como forte marcador prognóstico na doença de Chagas, independentemente do estágio clínico do paciente (NUNES *et al.*, 2009a; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007).

O comprometimento da região apical do coração representa lesão característica na doença de Chagas, com ampla variação em sua prevalência, de acordo com a população estudada e o método empregado (BARBOSA, 2010; NUNES; BARBOSA; ROCHA, 2005). O aneurisma apical (FIG. 2), descrito inicialmente por Chagas (1916) compromete o ventrículo esquerdo, mas estudos de necropsia detectaram essa lesão também no ventrículo direito (BERRUTTI, 1944; OLIVEIRA *et al.*, 1981) ou em ambos os ventrículos (GRANZOTTI *et al.*, 1974; LOPES *et al.*, 1986). A lesão apical pode se constituir em foco arritmogênico (LAMOURIER *et al.*, 1975) e estar associada a eventos tromboembólicos (LARANJA *et al.*, 1956; NUNES; BARBOSA; ROCHA, 2005; NUNES *et al.*, 2004), além do potencial comprometimento da função sistólica ventricular.

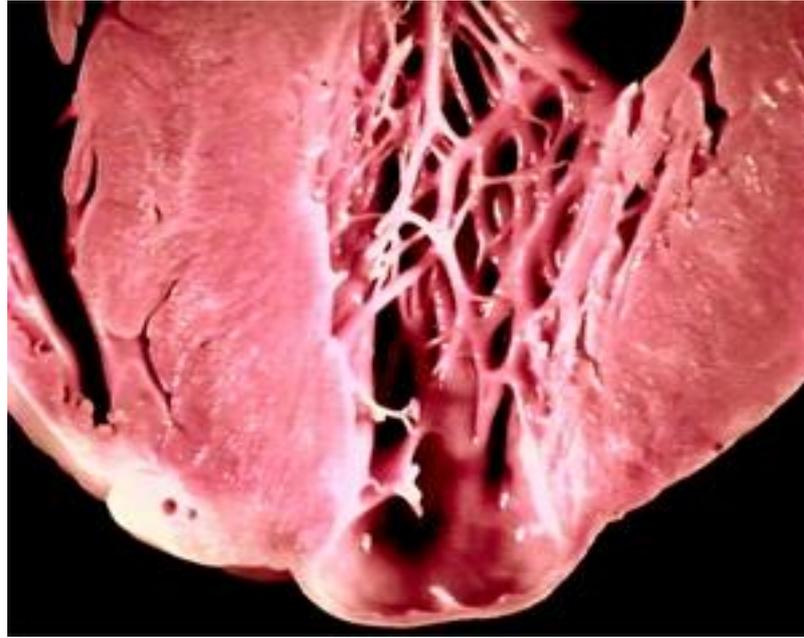


FIGURA 2 - Aneurisma apical na cardiopatia chagásica crônica.

Fonte: Andrade (2011).

A ocorrência de eventos tromboembólicos, particularmente de eventos isquêmicos cerebrais, no curso evolutivo da cardiopatia chagásica crônica representa tópico de grande importância clínica e interesse científico. A etiologia cardioembólica é considerada a mais importante, embora não seja responsável pela totalidade dos casos. Entre as variáveis de valor preditivo para eventos isquêmicos em pacientes chagásicos, citam-se: aneurismas apicais, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, sexo feminino e hipertensão arterial (CAROD-ARTAL, 2006). A identificação de trombos intracavitários também prediz elevado risco de complicações embólicas. Além desses fatores, estudo prévio (NUNES *et al.*, 2009b) demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o volume do átrio esquerdo constituem fatores de risco adicionais para evento isquêmico cerebral em pacientes com miocardiopatia chagásica.

A forma cardíaca da doença de Chagas acompanha-se de comprometimento vascular. A etiopatogênese da cardiopatia chagásica é multifatorial e inclui a persistência do parasito, reações inflamatórias, mecanismos autoimunes e lesões vasculares. Evidências das alterações vasculares incluem vasoespasmo na microcirculação, redução no fluxo sanguíneo e aumento na agregação plaquetária associados à inflamação e fibrose miocárdica (MORRIS *et al.* 1990; RASSI, 1990). Estudos experimentais demonstraram que a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* causa lesões inflamatórias em grandes artérias,

comprometendo as camadas muscular e endotelial, e determina aumento na produção de mediadores químicos (HASSAN *et al.*, 2006; RASSI, 1997; SUNNERMARK *et al.*, 1998).

A associação da doença de Chagas com doenças crônicas e degenerativas foi observada em estudos *post mortem*. Oliveira *et al.* (2004) analisando os resultados de necropsias de 394 pacientes idosos no período de 1976 a 1998 em Uberaba-MG, ressaltaram as doenças cardiovasculares como principal causa de morte, sendo a aterosclerose (61,9%) e as cardiopatias chagásica (42,1%) e hipertensiva (39,1%) os processos mais frequentes. O mesmo grupo de pesquisadores havia anteriormente encontrado a prevalência de hipertensão arterial sistêmica em 37%, aterosclerose em 62% e doença arterial coronária em 6,5% dos pacientes chagásicos examinados (OLIVEIRA; REIS; TEIXEIRA, 2001).

A ecografia vascular representa método não invasivo e de elevada acurácia para avaliação morfológica e de propriedades funcionais da parede arterial. Este método possibilita a detecção de placas ateroscleróticas potencialmente relacionadas a eventos clínicos e de marcadores que precedem eventos coronarianos e cerebrovasculares. A espessura do complexo médio-intimal carotídeo tem sido incorporada na prática clínica como elemento de valor prognóstico para eventos cardiovasculares (acidentes vasculares cerebrais e infarto agudo do miocárdio). Problemas relacionados aos protocolos técnicos de medida foram reduzidos por recentes publicações de documentos consensuais (STEIN *et al.*, 2008; TOUBUL *et al.* 2007). A avaliação quantitativa da rigidez acrescenta informações relacionadas ao comprometimento aterosclerótico subclínico da parede arterial, podendo acentuar alterações mesmo na ausência de anormalidades estruturais (LAURENT *et al.*, 2006).

Dessa forma, considerando a grande importância epidemiológica da cardiopatia chagásica, da ocorrência de eventos isquêmicos cerebrovasculares - cujos mecanismos etiopatogênicos não são completamente conhecidos -, do comprometimento vascular demonstrado em estudos experimentais e da associação frequente de comorbidades, o presente estudo se propõe a realizar avaliação morfológica e funcional das artérias carótidas em pacientes chagásicos com antecedentes de eventos isquêmicos cerebrais, empregando-se a ecografia vascular.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Doença de Chagas: epidemiologia

A doença de Chagas apresenta grande importância epidemiológica na América Latina e no Brasil, mesmo com o controle efetivo de sua transmissão no Cone Sul, devido ao ainda elevado contingente de indivíduos infectados com potencial para desenvolvimento de formas graves. Trata-se de doença infecciosa cujo agente etiológico é o *T. cruzi*, protozoário flagelado da ordem *Kinetoplastida*, família *Trypanosomatidae*. No sangue dos vertebrados, o parasito se apresenta sob a forma de tripomastigota e, nos tecidos, como amastigota. Nos invertebrados (insetos vetores) ocorre um ciclo com a transformação dos tripomastigotas sanguíneos em epimastigotas, que depois se diferenciam em tripomastigotas metacíclicos, que são as formas infectantes acumuladas nas fezes do inseto (BRASIL, 2005).

Das mais de 120 espécies de vetores conhecidas, 48 foram identificadas no Brasil e, entre estas, 30 foram capturadas no ambiente domiciliar. As espécies de maior importância na transmissão da doença ao homem são (por ordem de importância): *Triatoma infestans*, *T. brasiliensis*, *Panstrongylus megistus*, *T. pseudomaculata* e *T. sordida* (BRASIL, 2005).

A ocorrência da doença de Chagas em determinada localidade depende de três elementos: agente etiológico, vetores adequados e indivíduos susceptíveis. Anteriormente considerada uma enzootia, isto é, doença exclusivamente de animais silvestres, tornou-se uma zoonose típica, em consequência à grande suscetibilidade do homem e certos animais domésticos, como o cão e o gato. O parasitismo humano instalou-se devido à proliferação de certas espécies de triatomíneos, passando o ciclo domiciliar e peridomiciliar da infecção a assumir extraordinária importância. Devido a modificações ambientais, animais vertebrados silvestres, como marsupiais e roedores, também se aproximaram das moradias e se adaptaram aos ecótopos artificiais. Dessa maneira, os triatomíneos e os reservatórios coabitam esses locais e passam o agente etiológico para o homem (BRASIL, 2005).

A transmissão natural, ou primária, da doença de Chagas é a vetorial que se dá através das fezes dos triatomíneos, também conhecidos como “barbeiros” ou “chupões”. Estes, ao

picar os vertebrados, em geral defecam após sugar o sangue, eliminando formas infectantes de tripomastigotas metacíclicos, presentes em suas fezes e que penetram pelo orifício da picada ou por solução de continuidade deixada pelo ato de coçar. A transmissão transfusional ganhou grande importância epidemiológica nas duas últimas décadas, em função da migração de indivíduos infectados para os centros urbanos. As formas de transmissão congênita, acidental em laboratório e a transmissão pelo leite materno possuem pouca significância epidemiológica. A forma de transmissão oral tem se tornado cada vez mais importante, com centenas de relatos na Amazônia e no Paraná de casos da doença de Chagas na forma aguda, consequentes à ingestão de alimentos contaminados com fezes de barbeiros (BRASIL, 2005).

Devido a programas de controle em vários países na América do Sul, a transmissão pelo vetor e por transfusão sanguínea foi controlada. Em junho de 2006, o Brasil recebeu certificação relativa à eliminação da transmissão da doença de Chagas pelo principal vetor (*T. infestans*) e pela via transfusional, concedida pela Organização Mundial de Saúde/Organização Pan-Americana de Saúde (OMS/OPAS) (DIAS, 2006).

A prevalência e a incidência da doença de Chagas vêm diminuindo progressivamente, mas ainda permanece expressiva na América Latina. Estima-se em sete a oito milhões o número de infectados, com o surgimento de cerca de 50.000 novos casos por ano (GUHL; LAZDINS-HELDS, 2007). Além das áreas endêmicas, a doença de Chagas representa crescente problema de saúde pública em países da Europa e América do Norte, resultante da migração de indivíduos infectados. Nesses países, cerca de 100.000 pessoas têm potencial risco de transmissão por hemotransfusão ou doação de órgãos ou verticalmente (MAGUIRE, 2006).

A prevalência da infecção no Brasil é inferior a 0,2% (BARBOSA *et al.*, 2007). O perfil atual epidemiológico do paciente com doença de Chagas é: indivíduo adulto, de origem rural, de baixo nível instrucional e vivendo em centros urbanos no chamado extrato terciário de trabalho. Os dados mais recentes revelam que a doença segue como problema de saúde pública, sobretudo nas grandes cidades para onde convergiram pessoas infectadas pelo parasito, sejam aquelas assintomáticas ou oligossintomáticas em busca de trabalho ou doentes em busca de tratamento. A doença de Chagas é a quarta causa de morte no Brasil entre as doenças infectoparasitárias, sendo as faixas etárias mais atingidas acima de 45

anos. Existe concentração dos pacientes nas grandes cidades, especialmente na região Sudeste (DIAS, 2006).

2.2 Doença de Chagas: formas clínicas

A doença de Chagas caracteriza-se por duas fases clínicas distintas, aguda e crônica, distribuídas em período de tempo que varia até 30 anos para sua completa apresentação (BRASIL, 2005).

A fase aguda apresenta intenso parasitismo associado a importante inflamação e invasão do protozoário em vários órgãos e tecidos. As manifestações clínicas, quando aparentes, incluem as de uma miocardite, na maioria das vezes só identificada por alterações eletrocardiográficas. As manifestações gerais são de febre (pouco elevada), mal-estar geral, cefaleia, astenia, hiporexia, edema e linfadenomegalia. Quando existe porta de entrada aparente, ela pode ser ocular (sinal de Romana) ou cutânea - chagoma de inoculação- (BRASIL, 2005).

Após o surgimento de resposta imunológica específica contra o *T. cruzi*, diminui acentuadamente o parasitismo e inicia-se a fase crônica. Nesta, há desproporção entre poucos marcadores parasitários antigênicos e intensa inflamação e destruição celular (HIGUCHI *et al.*, 2003; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007). A fase crônica caracteriza-se por formas clínicas bastante distintas:

- A forma indeterminada, que se inicia após quatro a 10 semanas da infecção, é definida por testes sorológicos positivos e ausência de sintomas e anormalidades eletrocardiográficas ou radiológicas (coração, esôfago e intestino grosso) (RIBEIRO; ROCHA, 1998). Pacientes com a forma indeterminada constituem a maioria das pessoas infectadas em áreas endêmicas e cerca de 40% deles persistem nessa situação clínica (DIAS, 1989);
- a forma digestiva caracteriza-se por alterações ao longo do trato digestivo, ocasionadas por lesões dos plexos nervosos (destruição neuronal), com consequentes alterações da motilidade e de morfologia, sendo o megaesôfago e o megacólon as manifestações mais comuns. Os exames radiológicos são importantes no diagnóstico desta forma (RIBEIRO; ROCHA, 1998);

- a forma cardíaca pode apresentar-se assintomática, com alterações eletrocardiográficas, como síndrome de insuficiência cardíaca progressiva, insuficiência cardíaca fulminante ou com arritmias graves e morte súbita. O quadro clínico inclui palpitações, dispneia, edema, dor precordial, dispneia paroxística noturna, tosse, tonturas, desmaios, acidentes embólicos, arritmias, desdobramento ou hipofonese da segunda bulha e sopro sistólico. As principais alterações eletrocardiográficas são: bloqueio completo do ramo direito (BCRD), hemibloqueio anterior esquerdo (HAE), bloqueio átrio-ventricular (BAV) do primeiro, segundo e terceiro graus, extrassístoles ventriculares, sobrecarga de cavidades cardíacas e alterações da repolarização ventricular. O exame radiológico do tórax pode evidenciar cardiomegalia global discreta, moderada ou acentuada, aumento isolado do ventrículo esquerdo, aumento biventricular e congestão vascular pulmonar ((LARANJA *et al.*, 1956; BRASIL, 2005).

Várias hipóteses foram propostas para explicar a patogênese da doença de Chagas (MARIN-NETO *et al.*, 2007), incluindo: a) persistência do parasito; b) processo autoimune; c) a participação de lesões estruturais e funcionais microvasculares; d) a denervação colinérgica ou adrenérgica. O papel do *T. cruzi* na patogênese da miocardite na fase crônica da Doença de Chagas permanece controverso. Higuchi *et al.* (1997) encontraram elevado número de células CD8+T no coração de pacientes com cardiopatia chagásica e evidenciaram ser a ativação das mesmas devida à existência de antígenos do *T. cruzi* associado a antígenos dos miócitos do hospedeiro. Segundo os autores, o infiltrado inflamatório crônico observado no coração dos pacientes com doença de Chagas poderia resultar da ação contínua de mediadores inflamatórios nos tecidos em resposta ao *T. cruzi* e/ou a seus produtos.

A evolução da forma indeterminada para a forma crônica (cardíaca e/ou digestiva) ocorre, em geral, após 10 a 20 anos da fase aguda, de forma lenta e progressiva. Estudos mostram que aproximadamente 2 a 3% dos pacientes evoluem, a cada ano, da forma indeterminada para a forma crônica da doença (DIAS, 1982). No Brasil, cerca de 20 a 30% desenvolvem a forma cardíaca, 5 a 8% a esofagopatia e 4 a 6% o megacólon, sendo que a cardiopatia está associada a mais morbidade e mortalidade e impacto médico e social (BRAZILIAN CONSENSUS ON CHAGAS DISEASES, 2005; DIAS, 1989; RIBEIRO; ROCHA, 1998).

2.3 Acidentes vasculares cerebrais na doença de Chagas

O acidente vascular cerebral (AVC) representa o comprometimento súbito da função cerebral, causado por alterações histopatológicas que envolvem um ou vários vasos sanguíneos intracranianos ou extracranianos. As manifestações clínicas incluem alterações das funções motora, sensitiva, mental, perceptiva e da linguagem, sendo o quadro neurológico determinado pelo local e extensão da lesão (ADAMS *et al.*, 1993).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde, verificam-se no mundo cerca de seis milhões de mortes por ano relacionadas a doenças cerebrovasculares, sendo a maior parte nos países em desenvolvimento. Esses números posicionam essa entidade como a terceira principal causa de mortalidade, após a doença arterial coronária e câncer (OMS, 2003).

No Brasil, apesar das diferenças regionais, étnicas e socioeconômicas, estatísticas recentes indicam que o AVC é a principal causa de morte. De acordo com fontes oficiais, cerca de 90.000 mortes por ano ocorrem no Brasil devido a doenças cerebrovasculares (BRASIL, 2007) (FIG. 3).

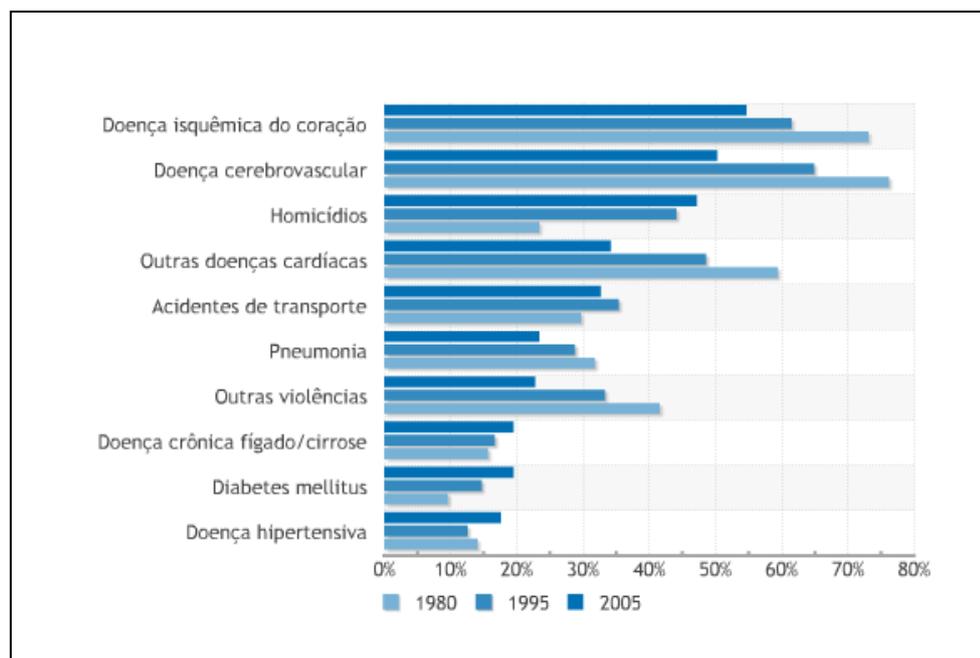


FIGURA 3 - Gráfico representativo das principais determinantes de mortalidade no Brasil.

Fonte: Brasil (2007).

Cerca de 80% dos AVCs são causados por baixo fluxo sanguíneo cerebral (isquemia) e outros 20% por hemorragias, tanto intraparenquimatosas como subaracnoideas. As causas mais comuns de AVC são os trombos, os quadros embólicos (determinantes dos infartos cerebrais) e a hemorragia secundária à ruptura de aneurismas ou a malformações vasculares. Entre as causas menos comuns, citam-se os tumores, os abscessos, os distúrbios hematológicos, as vasculites e os traumatismos (ADAMS *et al.*, 1993).

Os infartos cerebrais resultam de dois processos patogênicos: a) a trombose, frequentemente associada a lesões ateroscleróticas instáveis, determinando obstrução de uma artéria que irriga o cérebro por um coágulo sanguíneo ou trombo (AVC aterotrombótico); b) a embolia, que é um bloqueio causado por fragmento destacado do trombo que se formou em outro local, mais frequentemente no coração, é conduzida ao cérebro pela corrente sanguínea (AVC cardioembólico) (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2010).

A classificação etiopatogênica do AVC depende de fatores de risco (condições preexistentes epidemiologicamente relacionadas ao AVC) e de fatores etiológicos (mecanismos diretamente causadores da doença) em determinado paciente. Entretanto, o mesmo paciente pode apresentar associação de mais de um fator de risco ou etiologia e isso pode estar relacionado a recorrências (ADAMS *et al.*, 1993).

Os AVCs aterotrombóticos são os mais frequentes (cerca de 50% dos casos) e se caracterizam pela existência de placas ateroscleróticas determinando estenoses superiores a 70%, ou oclusões de artérias intra ou extracranianas, suprimindo o território isquêmico (AMARENCO *et al.*, 2009).

Os AVCs cardioembólicos representam cerca de 20% dos casos e ocorrem nas seguintes condições: estenose mitral, próteses valvares cardíacas, infarto do miocárdio nas quatro semanas precedentes, trombo mural nas câmaras cardíacas esquerdas, aneurismas ventriculares esquerdos, fibrilação ou *flutter* atrial, permanente ou transitório, e doença do nó sinusal (AMARENCO *et al.*, 2009).

Mais recentemente, a aterosclerose tem sido considerada doença inflamatória em oposição ao conceito anterior de depósito de gordura na parede arterial. Há evidências de que infecções por *Chlamydia pneumoniae* e herpesvírus podem estar associadas à formação e à

instabilização de placas ateroscleróticas. No entanto, não há comprovações de que esses organismos possam causar lesões ateroscleróticas. Acredita-se em possível papel de processos infecciosos, combinados com outros fatores de risco na etiopatogênese das lesões (EPSTEIN, 1999).

No Brasil, a doença de Chagas apresenta especial interesse nesse sentido, por se tratar de infecção crônica e apresentar, em sua patogênese, mecanismos imunológicos potencialmente associados ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. Além disso, a forma cardíaca da doença apresenta peculiaridades anatomopatológicas que a caracterizam como exemplo de cardiopatia emboligênica. A ocorrência de eventos tromboembólicos, sobretudo os cerebrovasculares, em pacientes portadores de doença de Chagas, tem sido observada há longo tempo (CASTAGNINO *et al.*, 1978). Tais eventos se associam à cardiopatia chagásica crônica, representando uma das principais causas de morte súbita nesse grupo de pacientes (RASSI JR.; RASSI; RASSI, 2001).

Outros mecanismos presentes nos pacientes chagásicos auxiliam na compreensão da ocorrência de eventos tromboembólicos nessa doença. Todos os elementos da clássica tríade de Virchow, necessária à formação de trombos, podem ser encontrados, em mais ou em menos grau, nesses pacientes. A infecção pelo *T. cruzi* e consequente reação inflamatória por ela desencadeada acarretam lesão endotelial (LEON; ENGMAN, 2003; TARLETON, 2003; TEIXEIRA, 1975). Entre os mediadores químicos liberados, a endotelina determina aumento da agregação plaquetária, predispondo à hipercoagulabilidade (PETKOVA *et al.*, 2001). A estase sanguínea no interior das câmaras cardíacas é detectada em casos de miocardiopatia dilatada e distúrbios do ritmo, como a fibrilação atrial e aneurismas apicais (FYRENIUS *et al.* 2001; GOLDMAN *et al.* 1999; MELTZER; VISSER; FUSTER, 1986; OBEL *et al.*, 2005). Arteaga-Fernandez *et al.* (1989) estudaram retrospectivamente 111 pacientes chagásicos falecidos, encontrando 81 casos (73%) de trombose cardíaca intracavitária, sendo 53% nas câmaras direitas e 46% nas câmaras esquerdas. Foram registrados 67 eventos embólicos (em 65% para a circulação pulmonar e em 38% para a circulação sistêmica).

A ocorrência de acidentes vasculares cerebrais embólicos em pacientes com cardiopatia chagásica crônica foi originalmente descrita por Nussenzweig *et al.* (1953). Desde então, relatos de casos de pacientes chagásicos com eventos isquêmicos cerebrais são frequentes

na literatura médica (CAROD-ARTAL *et al.*, 2002; 2007; CAROD-ARTAL; MELO; VARGAS, 2001; TRABUCO *et al.*, 2005).

Oliveira *et al.* (1983) realizaram necropsias em 600 pacientes chagásicos e evidenciaram infarto cerebral em 39 (6%), sendo que, em 11 deles, esse achado foi caracterizado como a causa do óbito. Aras *et al.* (2003), em outro estudo de necropsia, avaliaram 524 pacientes com miocardiopatia chagásica e encontraram infarto cerebral em 17,5%, correspondendo a 92 eventos em 92 indivíduos. Na população estudada, 82 (15,8%) comprometeram o cérebro, oito (1,5%) o cerebelo e dois (0,4%) a hipófise.

Ensaio clínico prospectivo estreitou a relação entre a doença de Chagas e eventos isquêmicos cerebrovasculares. Castro *et al.* (1986) avaliaram prospectivamente pacientes com AVC e encontraram prevalência de doença de Chagas em 26,1% da população estudada. Entre os pacientes chagásicos, 83% dos eventos cerebrovasculares foram isquêmicos. Em outro trabalho, Ianni *et al.* (1998) acompanharam prospectivamente 160 pacientes com forma indeterminada da doença de Chagas, por período médio de 100 meses, a partir de avaliações clínicas trimestrais. Duas pacientes (1,2%), ambas com hipertensão arterial, apresentaram quadros de AVC isquêmico, não se identificando nelas aneurisma apical ou trombo intracardíaco à ecocardiografia transtorácica.

Carod-Artal *et al.* (2003), em uma série de 557 pacientes consecutivos internados com diagnóstico de AVC (24,4% deles com testes sorológicos positivos para doença de Chagas), encontraram alto índice de recorrência de evento isquêmico cerebral, alta frequência de cardiopatia e poucos fatores de risco cardiovasculares no grupo de chagásicos. Esses achados foram independentes da forma clínica de apresentação da doença. O mesmo grupo de pesquisadores (CAROD-ARTAL *et al.*, 2005) comparou uma série de 94 pacientes chagásicos consecutivos que apresentaram AVC com 150 pacientes com AVC e sem doença de Chagas. Constatou-se significativa diferença entre os dois grupos, sendo o aneurisma apical, a insuficiência cardíaca, arritmia ao eletrocardiograma (ECG) e sexo feminino mais frequentes em pacientes chagásicos.

Acompanhando 305 casos consecutivos de cardiopatia de várias etiologias, Oliveira-Filho *et al.* (2005) verificaram maior ocorrência de eventos cerebrovasculares em pacientes com cardiopatia chagásica (15% contra 6,3% nas outras etiologias; *odds ratio* - OR 1,09; P=

0,011). O grupo-controle constituído por pacientes portadores de outras cardiopatias reforça a possibilidade de um efeito particular da doença de Chagas na gênese do AVC.

Em estudo prospectivo realizado em nossa instituição, Nunes, Barbosa e Rocha (2005) avaliaram 75 pacientes consecutivos com cardiopatia chagásica crônica em centro terciário de Belo Horizonte por 24 ± 10 meses, encontrando incidência de 14 (19%) casos de AVC. Os autores empregaram a ecocardiografia transtorácica e transesofágica para identificar trombos intracavitários e determinar a relação destes com a função sistólica do ventrículo esquerdo e com AVC. Trombo intracavitário, aneurisma apical e leve redução da função sistólica do ventrículo esquerdo se associaram a eventos isquêmicos cerebrais.

Outra pesquisa realizada em nossa instituição (PAIXÃO *et al.*, 2009) ressaltou a prevalência de doença de Chagas em pacientes acometidos por AVC, investigando se testes sorológicos positivos se associavam com maior incidência de eventos cerebrovasculares. O autor realizou estudo caso-controle incluindo 101 pacientes consecutivos admitidos em serviço de urgência com diagnóstico de AVC, comparando-os com 100 indivíduos com síndrome coronariana aguda (SCA). Na população estudada, a idade, o sexo feminino, a pressão arterial sistólica, a pressão arterial diastólica, eventos isquêmicos cerebrais prévios, o ritmo de fibrilação atrial, outras arritmias e sorologia positiva para doença de Chagas ($p=0,002$) foram mais frequentes em pacientes com AVC do que naqueles com SCA. Após análise multivariada, a história de eventos isquêmicos cerebrais prévios, o ritmo de fibrilação atrial e sorologia positiva para doença de Chagas mostraram-se independentemente associados à ocorrência de AVC. Foram classificados como cardioembólicos 64% dos AVCs em pacientes chagásicos, contra 29% em indivíduos não chagásicos. Os autores concluíram ser a doença de Chagas um fator de risco independente para AVC isquêmico, possivelmente por mecanismo cardioembólico.

Baseando-se na necessidade de se definir o risco de eventos cerebrovasculares isquêmicos em pacientes com miocardiopatia chagásica, estudo de coorte recrutou 213 indivíduos consecutivos com doença de Chagas e disfunção ventricular esquerda (NUNES *et al.*, 2009a). Aneurisma apical foi detectado em 95 pacientes (45%), associando-se à presença de trombos. Trombos intracavitários foram encontrados em 30 pacientes (14%) ao primeiro exame ecocardiográfico. À entrada no estudo, 39 pacientes (18%) relatavam AVC isquêmico prévio, o qual se correlacionou com aneurisma apical e trombos. Durante

seguimento de 35,8 meses, 69 pacientes morreram e sete submeteram-se a transplante cardíaco. Eventos isquêmicos cerebrovasculares foram detectados em 17 pacientes (8%), com incidência global de 2,67 eventos por 100 pacientes-ano. Os fatores de risco independentes para os eventos isquêmicos foram a fração de ejeção do VE e volume do átrio esquerdo indexado para a superfície corpórea, independentemente do uso de anticoagulantes orais. Nesse estudo, a incidência anual de eventos cerebrovasculares isquêmicos em pacientes com miocardiopatia dilatada e em ritmo sinusal foi relativamente baixa, considerando-se que pacientes de alto risco receberam anticoagulantes.

2.4 Ecografia vascular no diagnóstico da aterosclerose clínica e subclínica

A ecografia vascular (EV) ou *duplex scan* é um dos principais métodos complementares não invasivos empregados no diagnóstico da doença aterosclerótica carotídea. Seu papel na detecção e caracterização morfológica das placas ateroscleróticas, na quantificação das estenoses e no diagnóstico das oclusões arteriais encontra-se bem estabelecido (GRANT *et al.*, 2003).

Mais recentemente, o método tem sido empregado para a detecção de achados patogênicos associados a fases mais precoces da aterosclerose, aplicação cuja importância tem sido enfatizada (NAGAI *et al.*, 2003). Esses achados incluem as alterações morfológicas parietais menores, representadas por pequenas placas ateroscleróticas não obstrutivas, pelo espessamento do complexo médio-intimal e a detecção de alterações funcionais relacionadas à rigidez arterial representadas pela variação de diâmetro, velocidade de onda de pulso e pressão arterial local.

2.4.1 Detecção e caracterização das placas ateroscleróticas

As características ecográficas das placas ateroscleróticas carotídeas correlacionam-se à sua constituição, à semiologia neurológica e, possivelmente, ao prognóstico da lesão. A ruptura da placa aterosclerótica tem sido considerada, de acordo com estudos de biologia molecular, o mecanismo chave, responsável pelo desenvolvimento dos eventos isquêmicos cerebrovasculares aterotrombóticos (MAGOTTEAUX *et al.*, 1999).

Sob o ponto de vista ultrassonográfico, uma placa aterosclerótica é conceituada como uma estrutura parietal localizada, com espessura igual ou superior a 1,5 mm ou que faça protrusão de pelo menos 0,5 mm em direção à luz arterial ou que apresente espessura superior a uma vez e meia a espessura médio-intimal adjacente (TOUBOUL *et al.*, 2007).

Ebrahim *et al.* (1999) demonstraram que placas ateroscleróticas carotídeas focais são mais fortemente associadas a risco cardiovascular do que o aumento difuso da espessura médio-intimal. Para a quantificação dessas placas, Handa *et al.* (1990) empregaram um sistema de pontuação, conhecido como "*plaque score*" (PS), definido como a soma da espessura de todas as placas carotídeas, evidenciadas em exploração bilateral. Trata-se de índice que aumenta paralelamente com a dimensão e o número de placas e, assim, permite avaliação quantitativa da gravidade da aterosclerose. O PS associa-se a fatores de risco cardiovascular e doenças circulatórias, o que sugere sua utilidade potencial como marcador de gravidade da aterosclerose sistêmica.

A avaliação morfológica de uma placa aterosclerótica carotídea, empregando-se a ecografia vascular requer a utilização de princípios técnicos adequados, entre os quais a exploração em múltiplas incidências, adequação da imagem bidimensional, doppler colorido e doppler de amplitude (GRANT *et al.*, 2003).

Os seguintes parâmetros são considerados essenciais para a adequada caracterização das placas ateroscleróticas carotídeas (GEROULAKOS *et al.*, 1994):

- Localização: artéria comprometida e a localização topográfica da placa em relação à parede do vaso.
- Dimensões: placas volumosas têm mais chance de se tornarem sintomáticas, seja pelo grau de estenose que determinam, seja pelo potencial emboligênico. É recomendável a avaliação precisa de sua extensão e espessura máximas, sua disposição (excêntrica ou concêntrica) e o grau de estenose que ela determina.
- Ecogenicidade: este conceito se relaciona à intensidade do sinal refletido ao ultrassom, determinado pela densidade dos constituintes da placa, em comparação à dos tecidos adjacentes. Assim, uma placa anecoica apresenta ecogenicidade semelhante à do sangue circulante; uma placa isoecoica ou ecogênica apresenta ecogenicidade semelhante à do músculo esternocleidomastoideo adjacente à artéria carótida; uma placa hiperecoica se assemelha às estruturas ósseas cervicais; uma

placa hipoecoica tem ecogenicidade intermediária entre uma placa anecoica e uma placa isoecoica.

- Estrutura: as placas são classificadas em homogêneas (ecogenicidade uniforme) e heterogêneas. Estas podem apresentar predomínio hipoecoico, anecoico ou hiperecoico.
- Superfície: a superfície da placa é classificada em lisa ou irregular, baseada na imagem bidimensional, doppler colorido e doppler de amplitude.
- Calcificações: são representadas por zonas hiperecoicas, determinando sombras acústicas. Podem ser únicas ou numerosas, puntiformes ou volumosas. Ocorrem em regiões de conteúdo lipídico ou necrótico. Representam fator limitante à avaliação da superfície da placa e à determinação precisa do grau de estenose.

Nicolaides *et al.* (1995) realizaram estudo prospectivo avaliando aspectos morfológicos das placas ateroscleróticas (*Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke - ACSRS*) com o objetivo de identificar subgrupos de alto e baixo risco de AVC isquêmico ipsilateral. De acordo com esse estudo, as placas ecogênicas e calcificadas identificaram os pacientes de mais baixo risco e as placas heterogêneas com predomínio hipoecoico identificaram os pacientes com probabilidade mais elevada de desenvolvimento de eventos isquêmicos.

2.4.2 Medida da espessura médio-intimal carotídea

A espessura médio-intimal carotídea (EMI) é conceituada como a distância entre a interface luz-íntima e a interface média-adventícia, medida pela ecografia vascular. Trata-se de importante indicador precoce de comprometimento aterosclerótico, associando-se a fatores de risco cardiovascular, hipertrofia ventricular esquerda, história de eventos cardíacos prévios e albuminúria (TOUBOUL *et al.*, 2007).

Estudos populacionais enfatizaram a associação da medida da EMI com fatores de risco clássicos para doença arterial coronariana e doença cerebrovascular tais como idade, sexo, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e tabagismo. Associações foram ainda demonstradas entre o aumento da EMI com os principais desfechos cardiovasculares,

tais como o infarto agudo do miocárdio e o acidente vascular cerebral (O'LEARY *et al.*, 1999).

Touboul *et al.* (2000) compararam a EMI, medida em segmentos isentos de placas, entre pacientes com AVC isquêmico e controles saudáveis e encontraram valores mais elevados em todos os subtipos de isquemia cerebral. Estádios precoces de aterosclerose carotídea têm sido associados ao risco de eventos isquêmicos cerebrais, embora a aterosclerose nem sempre desempenhe papel etiopatogênico direto. Nagai, Kitagawa e Matsumoto (2003) apuraram mais gravidade das lesões ateroscleróticas em pacientes com infartos cerebrais aterotrombóticos e infartos lacunares, enquanto que a gravidade foi semelhante entre os demais subtipos de AVC e de pacientes sem AVC.

Polak (2009), em recente revisão, aborda aspectos epidemiológicos, conceituais e técnicos relativos à espessura médio-intimal carotídea, identificando-a como marcador substituto de aterosclerose. Valores aumentados em indivíduos assintomáticos são preditivos de eventos cardiovasculares futuros. A medida tem sido empregada também em ensaios clínicos, objetivando-se demonstrar os efeitos de intervenções terapêuticas sobre os fatores de risco cardiovascular, particularmente em casos de hipercolesterolemia. Outra potencial aplicação da medida seria a identificação de indivíduos de alto risco de eventos cardiovasculares entre os pacientes com aterosclerose avançada.

Atualizadas propostas de uniformização dos protocolos de medida têm favorecido a aplicação prática da EMI carotídea. Posicionamentos consensuais internacionais publicados recentemente (STEIN *et al.*, 2008; TOUBOUL *et al.*, 2007) estabeleceram princípios técnicos com o objetivo de assegurar maiores reprodutibilidade, precisão e facilidade na realização das medidas. Recomenda-se a medida preferencialmente no segmento distal das artérias carótidas comuns, nas paredes mais distantes, empregando transdutor linear com frequência superior a 7 MHz, profundidade adequada 3 a 4 cm e varredura longitudinal. A utilização de *softwares* semiautomáticos aumenta a precisão e facilita a medida.

Em estudo realizado em 43 pacientes, Freire *et al.* (2009) avaliaram comparativamente medidas manuais da EMI com aquelas realizadas com *softwares* semiautomáticos. As medidas automáticas foram realizadas em tempo significativamente mais curto e com

menor variabilidade para todos os segmentos carotídeos estudados.

Stein *et al.* (2008) recomenda que a interpretação dos valores obtidos não empregue limite superior único para normalidade da EMI, devido a variações relacionadas a sexo, idade e grupo racial. Recomenda-se o emprego das tabelas de percentis para expressar o resultado da avaliação. Assim, valores iguais ou superiores ao percentil 75 para determinada faixa etária são considerados elevados e indicativos de alto risco cardiovascular. Valores entre os percentis 25 e 75 são considerados intermediários e não representam, por si sós, elevação de risco cardiovascular. Valores iguais ou inferiores ao percentil 25 são indicativos de baixo risco cardiovascular.

Os valores da espessura médio-intimal encontrados em determinado indivíduo podem ser expressos em termos da idade vascular (STEIN *et al.*, 2004). A vantagem seria a compreensão facilitada pelo paciente, com sua implicação em mais adesão ao tratamento e às mudanças de hábitos de vida necessários. A idade vascular representa a idade para a qual determinado valor de EMI seria considerado normal, ou seja, a idade na qual determinado valor de EMI representaria o percentil 50% para determinado sexo e grupo racial.

A utilização da idade vascular em substituição à idade cronológica na escala de risco de Framingham (GEPNER *et al.*, 2006; STEIN, 2004) permitiu reclassificar pacientes de risco intermediário, sendo que a maioria apresentou escore de risco elevado. Os autores recomendam o relato da idade vascular em conjunto com o valor absoluto da EMI e a escala de percentil.

2.4.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial

A maioria das doenças cardiovasculares se acompanha de alterações nas propriedades mecânicas da árvore arterial. A rigidez arterial é considerada como um marcador subclínico de aterosclerose e seu possível papel no diagnóstico precoce e avaliação de risco cardiovascular de um paciente individual tem sido estudado. Conceitualmente, a artéria apresenta aumento de seu diâmetro durante a sístole e redução durante a diástole. A distensão global esperada é de cerca de 10% do seu diâmetro basal. O grau de distensão arterial se relaciona à elasticidade da mesma. Artérias rígidas se distendem pouco,

enquanto que as mais elásticas apresentam maior distensão (FIG. 4) (LAURENT *et al.*, 2006).

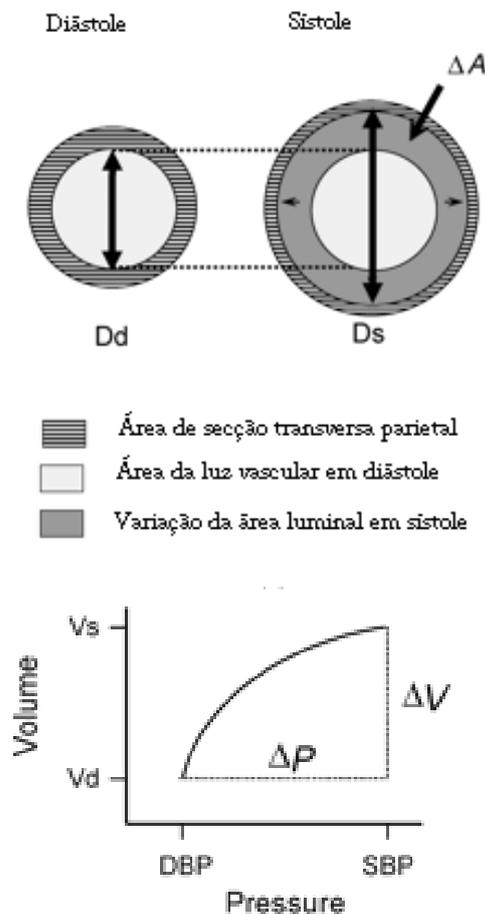


FIGURA 4 - Representação esquemática e gráfica da distensibilidade: variação do diâmetro arterial relacionada à variação pressórica. Fonte: Laurent *et al.* (2006).

O modelo mais aceito para a compreensão hemodinâmica da árvore arterial pode ser referido como propagativo. Esse modelo consiste em um tubo elástico com propriedades que permitem a geração de uma onda de pressão anterógrada; esta se desloca ao longo do tubo, cujas numerosas ramificações e elevada resistência distal podem gerar ondas retrógradas. Quanto mais importante a rigidez arterial, maior a velocidade das ondas anterógradas e retrógradas (LAURENT *et al.*, 2006).

Em indivíduos saudáveis, as artérias periféricas são mais rígidas que as artérias centrais, atuando como moduladores do tônus vasomotor a função endotelial, a atividade do sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina. Essa heterogeneidade apresenta consequências fisiológicas e fisiopatológicas, entre as quais o “fenômeno da amplificação”,

que representa a maior velocidade da onda de pulso nas artérias periféricas que nas artérias centrais. A partir desse conceito, torna-se, portanto, inadequado o emprego da pressão arterial braquial como um substituto da pressão de arterial aórtica ou carotídea, principalmente em indivíduos jovens. A rigidez local, que é calculada como a razão da pressão de pulso e o aumento relativo do diâmetro, seria superestimada se o cálculo empregasse a pressão arterial braquial. A rigidez arterial apresenta-se elevada em função da idade do paciente, da hipertensão arterial e do diabetes (BENETOS *et al.*, 1993).

A aplicação prática da avaliação quantitativa das propriedades elásticas da parede arterial encontra dificuldades técnicas e conceituais. Não se estabeleceu consenso acerca da metodologia mais adequada. No entanto, foram desenvolvidas técnicas não invasivas de medida da velocidade de propagação da onda de pulso arterial. A velocidade da onda de pulso (VOP) carótida-femoral é aceita como o parâmetro mais simples e reprodutível, sendo considerada o “padrão-ouro” com esta finalidade (LAURENT *et al.*, 2006).

Uma das técnicas de avaliação quantitativa não invasiva emprega a ecografia vascular com doppler. Essa técnica permite a medida direta de aspectos geométricos locais do vaso e das velocidades do fluxo sanguíneo, com consequente obtenção da variação de diâmetro, pressões arteriais locais e VOP por cálculos automáticos a partir da pressão arterial braquial. Os princípios técnicos incluem adequada insonação do vaso estudado em varredura longitudinal e a seleção do segmento em que serão avaliadas as propriedades elásticas. Entretanto, deve-se ressaltar a necessidade de experiência com o método, pois se trata de procedimento potencialmente demorado e que, algumas vezes, apresenta dificuldade e limitações técnicas, por exemplo, em pacientes com arritmias cardíacas (LAURENT *et al.*, 2006).

Estudos realizados no Instituto do Coração da Universidade de São Paulo (USP) introduziram em nosso país a avaliação das propriedades elásticas arteriais a partir da ultrassonografia de alta resolução. Lage *et al.* (1994) avaliaram pacientes com insuficiência cardíaca congestiva secundária à miocardiopatia dilatada idiopática, utilizando a ultrassonografia vascular. Foram estudados 40 pacientes com os objetivos de avaliar o comportamento da distensibilidade arterial nessa população e a sua possível correlação com anormalidades estruturais parietais. A distensibilidade arterial apresentou-se reduzida e a espessura médio-intimal aumentada no grupo de pacientes em relação ao grupo-

controle. A análise estatística da população estudada mostrou correlação inversa entre a idade, espessura médio-intimal, concentrações séricas de norepinefrina e aldosterona e a distensibilidade nos pacientes com insuficiência cardíaca; entre os controles saudáveis, apenas a idade se correlacionou inversamente com a distensibilidade.

Kopel e Lage (1995) avaliaram 41 voluntários saudáveis, realizando ultrassonografia das artérias carótidas comuns e calculando a distensibilidade, complacência e a rigidez arterial. Foram evidenciadas associações entre estas variáveis e a idade dos pacientes, diferenças entre os sexos e estabelecidos valores de referência de normalidade a partir dos dados obtidos. O mesmo grupo de pesquisadores (LAGE *et al.*, 2002) investigou o possível papel da angiotensina II nas propriedades elásticas arteriais em 23 pacientes com insuficiência cardíaca secundária a miocardiopatia dilatada idiopática. Após administração de iECA, observou-se aumento na complacência e redução no índice de rigidez, sendo esta resposta interpretada como indicativa da relação positiva entre a angiotensina II e a rigidez arterial.

O emprego de sistemas *echotracking* permite medir com grande precisão diâmetros arteriais em diástole e sua variação em sístole. Os sistemas que empregam radiofrequência se mostraram mais precisos que os sistemas de videoimagem (limitados pela resolução espacial da análise de *pixels*), permitindo a detecção de variações de diâmetro da ordem de 1 μm contra 150 μm (TARDY *et al.*, 1991). Além disso, esses sistemas possibilitam a medida conjunta da espessura médio-intimal e a obtenção da curva pressão-diâmetro arterial e, conseqüentemente, a determinação da rigidez arterial para qualquer nível de pressão arterial (LAURENT *et al.*, 1994).

A rigidez arterial foi avaliada quantitativamente por Wada *et al.* (1994), com base no cálculo do parâmetro β , representativo das propriedades elásticas da parede arterial. Esse parâmetro foi calculado a partir da relação entre a pressão arterial e o diâmetro da artéria carótida comum, medido pela ecografia vascular, empregando sistema *echotracking*. O aumento na gravidade da aterosclerose (comprovado por necropsias) correlacionou-se com aumento do parâmetro β . Pacientes com β superior a 13 apresentavam diagnóstico anatomopatológico de aterosclerose carotídea (sensibilidade de 80% e especificidade de 80%).

Tanaka *et al.* (2001) procuraram estabelecer os mecanismos determinantes do aumento da espessura médio-intimal carotídea observado com o aumento da idade. Realizaram ultrassonografia de alta resolução das artérias carótidas em 129 indivíduos saudáveis. A pressão sistólica braquial não se alterou, mas a pressão sistólica carotídea aumentou progressivamente com a idade, assim como a EMI e a relação EMI/diâmetro luminal. Observou-se relação positiva entre a pressão sistólica carotídea e a EMI. Os autores concluíram que o aumento da EMI não se relaciona à pressão arterial periférica, mas sim à pressão sistólica carotídea. Esses resultados indicam que aumentos na pressão local podem representar mecanismo determinante do espessamento parietal observado nas artérias elásticas de indivíduos idosos.

Em documento de consenso acerca das aplicações práticas e metodologia da avaliação da rigidez arterial, Laurent *et al.* (2006) estabeleceram posicionamentos considerados como referenciais sobre o tema. Entre esses, os mais relevantes são:

- A observação das recomendações padronizadas das condições ambientais e de preparo dos pacientes, previamente à realização das medidas (ANEXO H).
- O emprego de metodologia não invasiva validada para essa finalidade. Entre os equipamentos de ultrassom com doppler, os autores reafirmam a superioridade dos sistemas *echotracking*, sobretudo os que empregam sinais de radiofrequência.
- Deve ser realizada medida de múltiplos índices locais de rigidez arterial, entre os quais a distensibilidade, coeficientes de distensibilidade e complacência, velocidades de onda de pulso e pressões arteriais sistólica e diastólica locais.
- As medidas devem ser analisadas em conjunto com a espessura médio-intimal carotídea.

A validação das medidas ultrassonográficas para avaliação de propriedades elásticas das artérias carótidas foi reafirmada por Godia *et al.* (2007), que salientaram boa reprodutibilidade com o método, mas enfatizaram o risco de reduzidas variações de medidas representarem efeitos importantes nos cálculos de parâmetros derivados das mesmas.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar pacientes com de cardiopatia chagásica acometidos por evento isquêmico cerebral, comparando-os a um grupo-controle pareado composto de pacientes com cardiopatia chagásica, sem eventos cerebrovasculares.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar a prevalência de aterosclerose clínica e subclínica e pesquisar o possível papel da aterosclerose na etiopatogênese dos eventos isquêmicos cerebrais em pacientes com cardiopatia chagásica crônica.
- Verificar a possível associação da espessura médio-intimal carotídea e da rigidez arterial com eventos isquêmicos cerebrais nos pacientes portadores de cardiopatia chagásica crônica.
- Classificar etiologicamente em subtipos os eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos.
- Indicar o perfil clínico dos pacientes chagásicos com eventos isquêmicos cerebrais em nosso meio, incluindo sua distribuição por idade, sexo, fatores de risco cardiovasculares, arritmia cardíaca e classificação dos eventos cerebrovasculares.
- Avaliar os achados eletrocardiográficos e ecocardiográficos de pacientes com cardiopatia chagásica acometidos por eventos isquêmicos cerebrais, comparando-os com os de um grupo-controle de chagásicos sem eventos cerebrovasculares.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo transversal incluindo 26 pacientes com cardiopatia chagásica crônica e antecedentes de eventos isquêmicos cerebrais, atendidos no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Esse grupo foi comparado a 26 pacientes controles, portadores de cardiopatia chagásica crônica sem antecedentes de eventos isquêmicos cerebrais, atendidos no mesmo serviço.

O grupo-controle foi pareado em relação ao grupo de pacientes com antecedentes de eventos isquêmicos cerebrais, considerando-se as seguintes variáveis: sexo, idade, fatores de risco cardiovascular e função ventricular esquerda avaliada pela fração de ejeção.

4.2 Local do estudo

Os pacientes foram atendidos e selecionados no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). A avaliação clínica e análise dos registros eletrocardiográficos foram realizadas no referido Ambulatório.

Os exames de ecocardiografia e ecografia vascular foram realizados no Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico (IMRAD).

4.3 Pacientes

4.3.1 Cálculo amostral

O cálculo amostral foi feito para detectar-se aumento da espessura médio intimal carotídea de 20% nos pacientes chagásicos acometidos por evento isquêmico cerebral, quando

comparados ao grupo controle. Os valores das medidas da espessura médio-intimal foram obtidos na amostra inicial (estudo piloto), estimando-se desvio-padrão de 0,15mm. Assim, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,20 (poder estatístico de 80%), razão chagásicos: controles de 1:1, obteve-se amostra de 21 pacientes e 21 controles. Para os cálculos, utilizou-se o *software G Power*, versão 3.1.

4.3.2 Critérios de inclusão

- Presença de, pelo menos, duas reações sorológicas positivas para *T.cruzi*, por técnicas diferentes, entre aquelas comumente realizadas pelo Hemominas, Laboratório Central do Hospital das Clínicas ou Instituto Otávio Magalhães, da Fundação Ezequiel Dias (imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, *Enzyme-linked immunoabsorbent assay* - ELISA).
- Diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral, incluindo acidente vascular e ataque isquêmico transitório.
- Diagnóstico de cardiopatia chagásica crônica, estágios 1 a 5 na classificação utilizada no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas (ANEXO A).
- Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

4.3.3 Critérios de exclusão

- História ou sinais sugestivos de cardiopatias valvar, congênita, hipertensiva ou isquêmica.
- Disfunção tireoidiana, manifestada por níveis anormais de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e da tiroxina (T4) livre, associada ou não a quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica, conforme história, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas deste diagnóstico.
- Diabetes *mellitus*, conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose.

- Alcoolismo, definido como consumo médio semanal acima de 420 gramas de etanol (média diária acima de 60 gramas de etanol).
- Não consentimento do paciente em participar do estudo.

4.3.4 Critérios de inclusão no grupo-controle

- Presença de, pelo menos, duas reações sorológicas positivas para *T.cruzi*, entre aquelas comumente realizadas pelo Hemominas, Laboratório Central do Hospital das Clínicas ou Instituto Otávio Magalhães, da Fundação Ezequiel Dias (imunofluorescência indireta, hemaglutinação indireta, ELISA).
- Não apresentar diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral, incluindo acidente vascular e ataque isquêmico transitório.
- Diagnóstico de cardiopatia chagásica crônica, estágios 1 a 5 na classificação utilizada no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas (ANEXO A).
- Concordância voluntária e por escrito de participação no estudo.

4.4 Instrumentos de medida e procedimentos

4.4.1 Avaliação clínica

Todos os participantes foram submetidos à avaliação clínica no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz, onde funciona o Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da UFMG.

A anamnese incluiu o relato da moléstia atual, história pregressa, pesquisa de fatores de risco cardiovascular, registro da medicação em uso. Empregou-se a classificação baseada em sintomas da NYHA (*New York Heart Association*).

Os fatores de risco cardiovascular pesquisados incluíram a pesquisa de dislipidemia (história clínica e/ou tratamento farmacológico), tabagismo atual ou progresso e a vigência de arritmias cardíacas.

O exame físico enfatizou a pesquisa de sinais de insuficiência ventricular esquerda (terceira e quarta bulha cardíacas e crepitações pulmonares) e direita (ingurgitamento jugular, edema de membros inferiores e hepatomegalia).

A ausculta cardíaca foi realizada durante dois minutos, procurando-se identificar distúrbios do ritmo, bulhas acessórias e sopros.

A pressão arterial foi aferida pelo método auscultatório, por meio de esfigmomanômetro do tipo aneroide, da marca Tycos®, e do estetoscópio Littmann®, com o paciente em decúbito dorsal, assentado e em ortostatismo. Respeitou-se o intervalo de três minutos entre as medidas nas diversas posições, considerando-se como pressão sistólica a que correspondia ao primeiro som de Korotkoff e, como diastólica, a correspondente ao desaparecimento do último som, conforme a VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2010).

4.4.2 Definição e classificação dos eventos isquêmicos cerebrais

Os acidentes vasculares cerebrais (AVC) se apresentam como déficit neurológico de início súbito, atribuível a alterações vasculares, cujas manifestações não regredem após 24 horas da instalação do quadro, excluindo-se etiologia traumática. Os casos com quadro clínico similar, mas cujas manifestações regredem em menos de 24 horas, sem deixar sequelas, configuram os ataques isquêmicos transitórios (AIT).

Em nosso estudo foram utilizadas as seguintes classificações, propostas para quadros de AVC:

A) Classificação etiológica de AVC isquêmico de TOAST - *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (ADAMS *et al.*, 1993), que se baseia em achados clínicos e de exames complementares e divide o AVC etiologicamente nos seguintes subtipos:

- Aterosclerose de grandes artérias (aterotrombótico);
- infarto cerebral cardioembólico;
- oclusão de pequenos vasos;
- AVC de outra etiologia determinada;

- AVC de etiologia indeterminada:
 - a) duas ou mais causas identificadas;
 - b) avaliação não conclusiva para etiologia específica;
 - c) avaliação incompleta

Os critérios empregados para a classificação TOAST e os elementos considerados pelos autores como de risco elevado e moderado para eventos embólicos encontram-se nos ANEXOS B e C.

B) Classificação síndrômica de AVC de Oxfordshire (BAMFORD *et al.*, 1991), empregada devido à sua praticidade, simplicidade e relevância prognóstica. Essa classificação, baseada em manifestações clínicas, permite a localização do território vascular comprometido e divide o AVC nos seguintes subtipos:

- Infarto da circulação anterior, total;
- infarto da circulação anterior, parcial;
- infarto da circulação posterior;
- infartos lacunares.

Os critérios empregados para a classificação Oxfordshire encontram-se no ANEXO D.

C) Escala modificada de Barthel (MAHONEY; BARTHEL, 1965), método quantitativo de avaliação do grau de independência nas atividades de vida diária. Este índice é obtido por meio de questionário que determina o grau de independência sem qualquer ajuda física ou verbal, abrangendo 10 funções: controle intestinal, controle vesical, higiene pessoal, uso de assento sanitário, alimentação, transferências, mobilidade, vestir-se, subir/descer degraus e banho. De acordo com essa escala, pode-se obter pontuação de zero a 100; o escore zero identifica indivíduo dependente e o escore igual a 100 traduz completa independência.

Os critérios para a escala modificada de Barthel encontram-se no ANEXO E.

D) A Escala de Rankin foi desenvolvida em 1957 e, desde então, vem sendo amplamente utilizada para avaliação de incapacidades de pacientes após AVC, estabelecendo cinco

níveis de incapacidades, variando de ausência de incapacidade a incapacidade grave. Em 1994, ela foi revisada e denominada Escala Modificada de Rankin (LINDLEY *et al.*, 1994), com variações de zero a seis, tendo sido empregada no presente estudo para avaliação funcional dos pacientes após AVC.

Os critérios para a escala modificada de Rankin encontram-se no ANEXO F.

4.4.3 Eletrocardiografia

Realizou-se o exame convencional de 12 derivações. Os registros foram analisados e os seguintes parâmetros pesquisados:

- Ritmo sinusal regular (RSR), fibrilação atrial (FA), extrassístoles supraventriculares (ESSV), extrassístoles ventriculares (ESV);
- distúrbios de condução átrio-ventricular: bloqueio átrio-ventricular (BAV) de primeiro, segundo ou terceiro graus;
- distúrbios da condução intraventricular: bloqueio completo do ramo direito (BCRD), bloqueio de ramo esquerdo (BRE), hemibloqueio anterior esquerdo (HAE);
- alterações da repolarização ventricular (ARV), difusas ou localizadas, e áreas de inatividade elétrica, definidas pela presença de ondas Q patológicas.

4.4.4 Ecocardiografia transtorácica

O estudo ecocardiográfico consistiu no emprego das técnicas modo-M, bidimensional, doppler pulsado, contínuo e em cores e o doppler tecidual. Utilizou-se aparelho *Esaote My Lab 60*®, empregando-se transdutor setorial multifrequencial de 1,0 a 4,0 MHz.

Os estudos ao modo M foram guiados pela imagem bidimensional. Foram obtidas medidas lineares da raiz aórtica, átrio esquerdo, ventrículo direito em diástole, ventrículo esquerdo em sístole e diástole.

Ao ecocardiograma bidimensional, foram obtidas as incidências paraesternal (eixos longo e curto) e apical (projeção de duas, três, quatro e cinco câmaras). Foram descritas a morfologia das câmaras cardíacas, espessura miocárdica, contratilidade das paredes e possíveis achados de trombos e aneurismas apicais. A contratilidade segmentar foi avaliada a partir do espessamento endocárdico e motilidade das paredes, definindo-se as alterações conforme a observação de hipocinesia, acinesia, discinesia ou aneurisma. Realizou-se pesquisa de aneurisma ventricular e de trombos intracavitários à ecocardiografia bidimensional usando-se incidências específicas para a adequada exploração morfológica da região apical (NUNES; BARBOSA; ROCHA, 2005).

Fez-se a avaliação doppler dos fluxos valvares utilizando-se suas modalidades pulsado, contínuo e em cores. Foram avaliados os fluxos transvalvares mitral, aórtico, tricúspide e pulmonar.

Os registros espectrais ao doppler tecidual adotaram amostra de volume posicionada nas extremidades septal e lateral do anel mitral, a fim de se determinar as velocidades de contração e expansão longitudinal.

Na avaliação das dimensões das câmaras cardíacas, empregaram-se medidas lineares de diâmetros à ecocardiografia modo M, medidas planimétricas e volumétricas à ecocardiografia bidimensional, conforme as recomendações da *American Society of Echocardiography* (LANG *et al.*, 2005).

A avaliação da função sistólica do ventrículo esquerdo foi realizada empregando-se a fração de ejeção e fração de encurtamento ventricular esquerdas. Estas foram calculadas a partir de medidas lineares de diâmetros obtidas à ecocardiografia modo M, guiada por imagem bidimensional em tempo real, no nível dos músculos papilares, usando a incidência paraesternal eixo curto (TEICHHOLZ *et al.*, 1976). Foram adotadas medidas planimétricas e volumétricas à ecocardiografia bidimensional (método de Simpson modificado) diante de alterações da contratilidade segmentar.

Na avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, empregaram-se parâmetros obtidos ao doppler pulsado e doppler tecidual. A interpretação dos achados permitiu a

classificação em normal, disfunção leve (padrão de relaxamento alterado), disfunção moderada (padrão de pseudonormalização) e disfunção grave (padrão restritivo).

Ao doppler pulsado avaliou-se o fluxo transvalvar mitral, sendo obtidas e medidas as seguintes variáveis, com a amostra de volume posicionada na extremidade de seus folhetos:

- Velocidade máxima da onda de enchimento ventricular rápido (onda E), em cm/s;
- velocidade máxima da onda de enchimento ventricular associada à sístole atrial (onda A), em cm/s;
- relação E/A;
- tempo de desaceleração da onda E (tempo de desaceleração - TD), em ms.

Na exploração por meio do doppler tecidual, empregou-se a imagem apical de quatro câmaras, com volume de amostra pequeno (2 a 3 mm) e posicionado nas extremidades septal e lateral do anel mitral. Em cada uma das localizações foi realizado registro espectral, sendo obtidas e medidas as seguintes variáveis:

- Velocidade miocárdica precoce (onda E'), em cm/s;
- velocidade da contração atrial (onda A'), em cm/s;
- velocidade sistólica (onda S)
- relação E'/A';
- relação E/E'.

A identificação e quantificação das regurgitações valvares foram realizadas de maneira semiquantitativa empregando o doppler com mapeamento de fluxo em cores. Empregou-se a medida da velocidade máxima da regurgitação tricúspide para obtenção do gradiente átrio direito/ventrículo direito, através da equação de Bernoulli modificada (gradiente de pressão = $4 \times V_{\text{máx}}^2$). O gradiente assim obtido permite a estimativa não invasiva da pressão sistólica em artéria pulmonar em ausência de estenose pulmonar. Para este cálculo, a pressão no átrio direito foi considerada, em todos os pacientes, como sendo de 10 mmHg.

Realizou-se a avaliação da função ventricular direita pela medida de seu diâmetro diastólico ao modo M, análise qualitativa de sua contratilidade e grau de dilatação à

ecocardiografia bidimensional e registro espectral ao doppler tecidual, com amostra de volume em sua parede livre.

4.4.5 Ecografia vascular

O estudo ultrassonográfico das artérias carótidas consistiu no emprego das técnicas bidimensional, doppler pulsado, doppler em cores e o doppler de amplitude. Utilizou-se aparelho de ultrassonografia de alta resolução *Esaote My Lab 60*® e transdutor linear multifrequencial de 3,0 a 11,0 MHz.

Os exames foram realizados e interpretados pelo pesquisador responsável. Os pacientes foram examinados em decúbito dorsal, com leve extensão cervical e rotação contralateral da cabeça.

À ecografia bidimensional, foram avaliadas as artérias carótidas comum e interna, bilateralmente, em imagens transversas e longitudinais em planos anterior, lateral e posterior, adotando-se o protocolo técnico padronizado (FIG. 5).

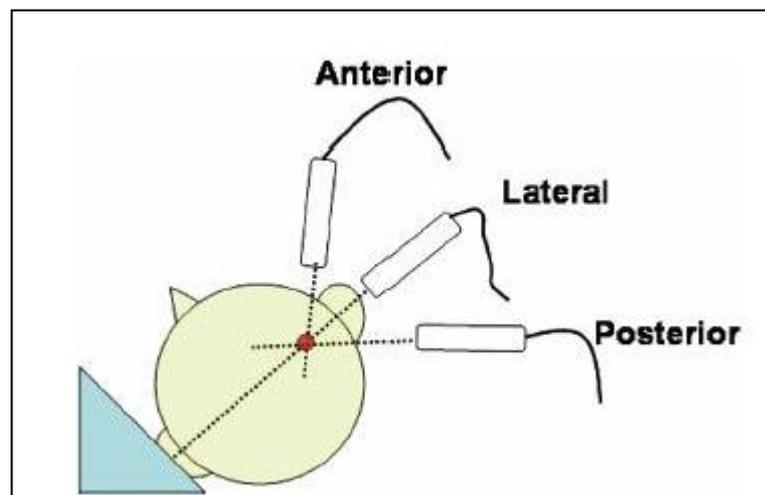


FIGURA 5 - Posição da cabeça do paciente e orientação do transdutor para a obtenção de imagens longitudinais das artérias carótidas à direita.

Fonte: Stein *et al.* (2008).

Realizou-se análise dos fluxos carotídeos empregando-se o doppler em cores e doppler de amplitude para avaliação qualitativa e o doppler pulsado para medida das velocidades sistólica máxima, diastólica final e cálculo do índice de resistência. Os registros espectrais foram obtidos em locais padronizados, visando assegurar mais reprodutibilidade. Assim, para avaliação das artérias carótidas comuns, o volume de amostra foi posicionado em seu segmento distal, entre 10 e 20 mm abaixo da bifurcação carotídea. No exame das artérias carótidas internas, o registro foi feito em seu segmento proximal, entre 10 e 20 mm acima da bifurcação carotídea.

A detecção das placas ateroscleróticas foi feita por meio da identificação de estruturas parietais localizadas à ecografia bidimensional, associada a defeitos de enchimento ao doppler em cores e de amplitude na mesma topografia. Sua distribuição foi descrita como uni ou bilaterais. A caracterização morfológica das placas baseou-se na intensidade do sinal ultrassonográfico refletido, classificada em hipoeoica e ecogênica; na textura descrita como homogênea ou heterogênea e em sua superfície descrita como lisa ou irregular.

Na avaliação quantitativa do grau de estenose carotídea, empregou-se a combinação de imagens bidimensionais e parâmetros velocimétricos, conforme a conferência de consenso da *American Society of Radiologists in Ultrasound*. Esta propõe como critérios para estenose hemodinamicamente significativa (superior a 50%), a presença de placa, a velocidade de pico sistólico superior a 125 cm/s e a relação das velocidades sistólicas artéria carótida interna/ artéria carótida comum superior a dois (GRANT *et al.*, 2003).

A medida da espessura médio-intimal carotídea foi realizada respeitando-se os princípios técnicos propostos nos documentos consensuais sobre o assunto (STEIN *et al.*, 2008; TOUBUL *et al.* 2007), entre os quais se consideram relevantes:

- A medida realizada na artéria carótida comum, pela extensão mínima de 10 mm e com o limite distal situado 10 mm abaixo da bifurcação carotídea.
- A seleção de imagem adequada, após varreduras longitudinais em janela anterior, lateral e posterior, caracterizada por posicionamento horizontal do vaso e identificação de ambas as paredes, assegurando insonação perpendicular ao mesmo.
- O emprego de profundidade padronizada de 3,0 a 4,0 cm, posicionando-se o vaso explorado no centro da tela, o que assegura melhor definição da imagem.

- Adequação da frequência do transdutor de maneira a assegurar a melhor relação entre resolução e profundidade. Na maioria dos casos trabalhou-se com frequência de 7,0 MHz.
- *Software* semiautomático com o intuito de assegurar mais precisão e facilitar tecnicamente a medida. No presente trabalho foi utilizado o *software* QIMT® da Esaote, que adota tecnologia de radiofrequência e permite medidas em tempo real, fornecendo valores referentes a seis ciclos cardíacos e o desvio-padrão entre as medidas (FIG. 6). Foram consideradas adequadas medidas cujo desvio-padrão foi inferior a 20 μ . Esse *software* foi verificado e validado por Art.lab System® (*Esaote, de acordo com Medical Device Directive (MDD) 93\42\EEC*), incluindo as seguintes referências:
 - a) Technical University of Eindhoven, Holanda - Departamento of Engenharia Biomédica - Prof. F.N. v.d. Vosse;
 - b) University Hospital of Maastricht, Holanda - Departamento of Engenharia Biomédica - Prof. Dr. P.J.E.H.M. Kitslaar;
 - c) Hôpital Européen George Pompidou de Paris, França – Departamento de Farmacologia - Prof. Dr. S. Laurent, Dr. P. Boutouyrie.

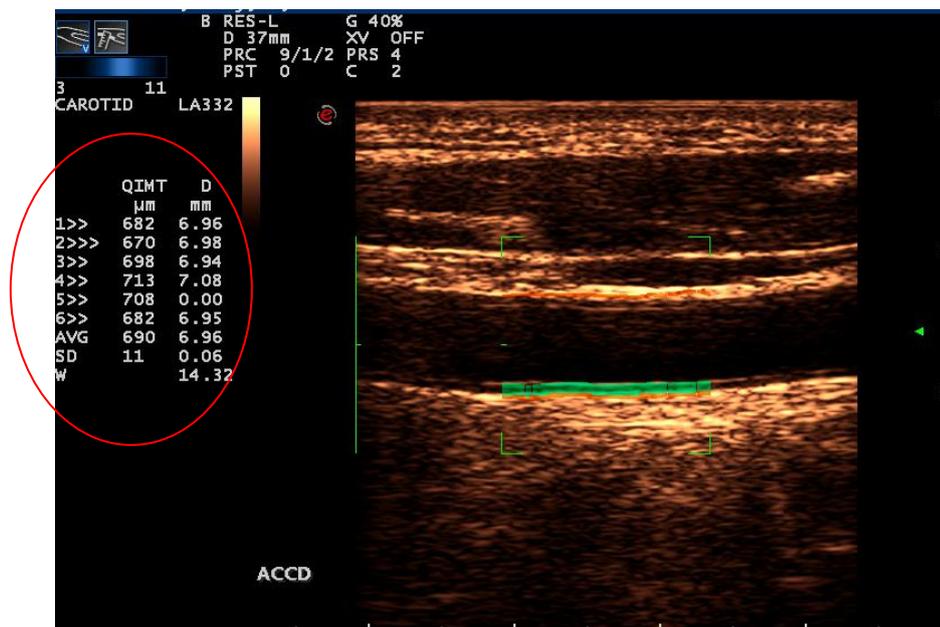
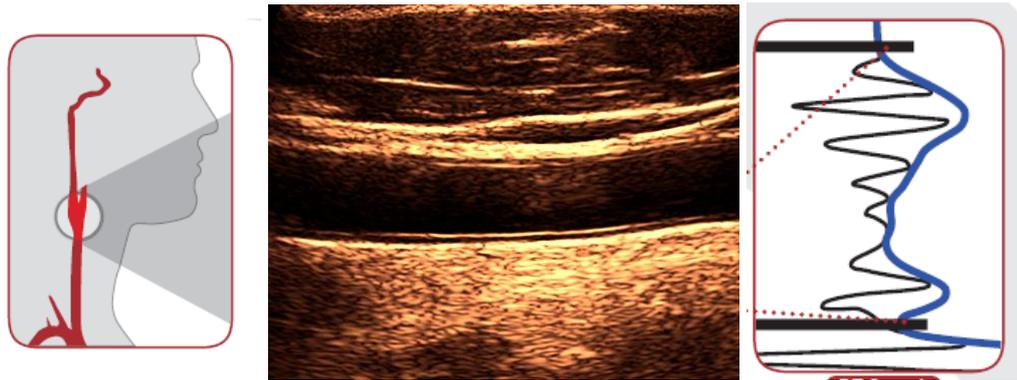


FIGURA 6 - Local da exploração ultrassonográfica, imagem ultrassonográfica e processamento dos sinais por radiofrequência, sendo realizada medida da espessura médio-intimal na artéria carótida comum direita.

Exame do paciente n° 21.

Os seguintes parâmetros foram obtidos:

- EMI (valor médio) para a artéria carótida comum direita;
- EMI (valor médio) para a artéria carótida comum esquerda;
- média dos valores descritos nos itens a e b;
- o mais alto valor entre os itens a e b.

A interpretação dos valores encontrados foi realizada empregando-se o gráfico para cálculo da idade vascular (FIG. 7) e a análise da tabela de percentis para valores médios da espessura médio-intimal medidas na parede mais distante da artéria carótida comum (HOWARD *et al.*, 1993), estratificando-se o risco cardiovascular de cada paciente estudado (ANEXO G).

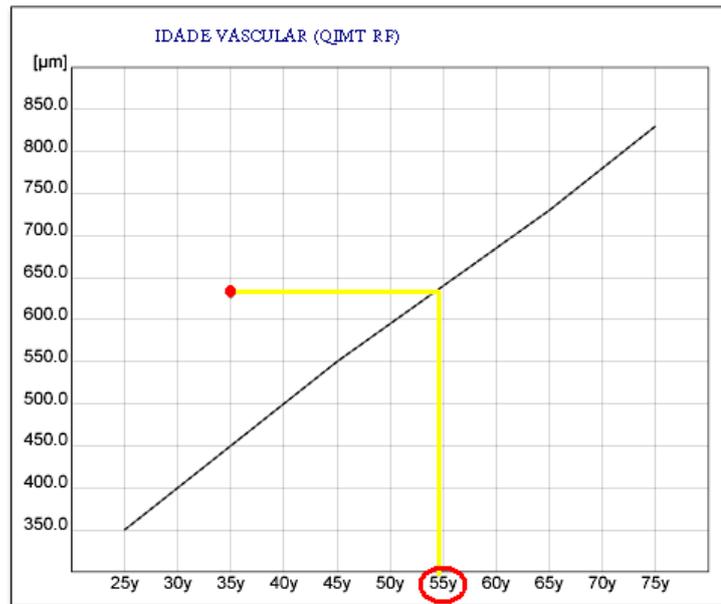


FIGURA 7 - Determinação da idade vascular: paciente com idade cronológica de 35 anos e idade vascular de 55 anos.

Exame do paciente nº 20.

Realizou-se a avaliação quantitativa da rigidez arterial respeitando-se os princípios técnicos propostos em documento consensual sobre o assunto (LAURENT *et al.*, 2006), entre os quais sobressaem:

- Vigilância sobre as condições ambientais e de preparo do paciente para se submeter às medidas (ANEXO H).
- Medida dos diâmetros arteriais em sístole e diástole na artéria carótida comum, 10 mm abaixo da bifurcação carotídea.
- Seleção de imagem adequada, após varreduras longitudinais em janela anterior, lateral e posterior, caracterizada por posicionamento horizontal do vaso e identificação de ambas as paredes, assegurando-se insonação perpendicular ao mesmo.

- Emprego de profundidade padronizada de 3,0 a 4,0 cm, com posicionamento do vaso explorado no centro da tela, assegurando-se melhor definição da imagem.
- Adequação da frequência do transdutor de maneira a assegurar a melhor relação entre resolução e profundidade. Na maioria dos casos, trabalhou-se com frequência de 7,0 MHz.
- Emprego de *software* semiautomático, o que assegura mais precisão e facilita tecnicamente a medida. Utilizou-se o *software* QAS® da Esaote, que usa tecnologia de radiofrequência e permite medidas em tempo real, fornecendo valores referentes a seis ciclos cardíacos e o desvio-padrão entre as medidas (FIG. 8). Foram consideradas adequadas medidas cujo desvio-padrão foi inferior a 30 μ . Esse *software* foi verificado e validado por Art.lab System® (*Esaote, de acordo com Medical Device Directive (MDD) 93\42\EEC*), incluindo as seguintes referências:
 - a) Technical University of Eindhoven, Holanda - Departamento of Engenharia Biomédica - Prof. F.N. v.d. Vosse;
 - b) University Hospital of Maastricht, Holanda - Departamento of Engenharia Biomédica - Prof. Dr. P.J.E.H.M. Kitslaar;
 - c) Hôpital Européen George Pompidou de Paris, França – Departamento de Farmacologia - Prof. Dr. S. Laurent, Dr. P. Boutouyrie.

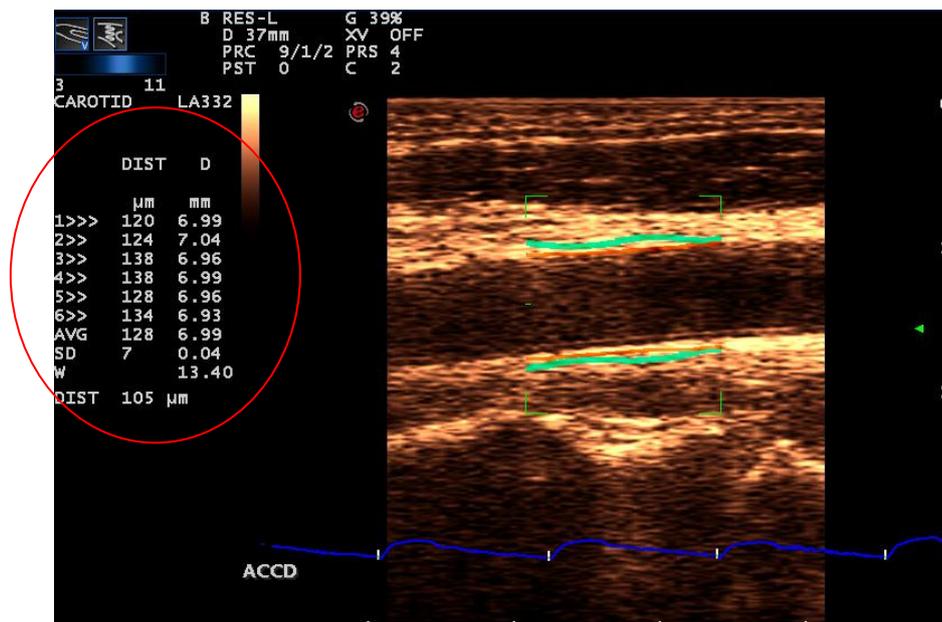


FIGURA 8 - Medida quantitativa da rigidez arterial na artéria carótida comum direita.

Os seguintes parâmetros foram obtidos para as artérias carótidas comuns direita e esquerda:

- Variação de diâmetro (ΔD) (μm): variação de diâmetro luminal durante a sístole

$$D = \text{Diâmetro sistólico (Ds)} - \text{Diâmetro diastólico (Dd)}$$
- Coeficiente de complacência (CC): variação da área diâmetro luminal durante a sístole para determinada variação de pressão.

$$CC = \Delta A / \Delta P$$
- Velocidade de onda de pulso a partir de medidas locais (m/s).
- Pressões arteriais sistólicas e diastólicas locais (mmHg).

4.5 Procedimentos

Os pacientes foram avaliados no período de outubro de 2009 a novembro de 2010 (grupo de pacientes com eventos isquêmicos cerebrais) e de março a dezembro de 2010 (grupo-controle), no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

A coleta dos dados foi feita pelo pesquisador responsável, sendo que, no grupo de casos, foram incluídos dados de pacientes previamente avaliados pela orientadora e pacientes em controle periódico de anticoagulação, devido a eventos tromboembólicos cerebrais prévios ou a risco elevado de sua ocorrência.

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão, seja no grupo de casos ou controle, foram convidados a participar do estudo mediante assinatura de termo de consentimento informado (APÊNDICE B). Os pacientes que se encontravam incapacitados, em especial por motivo de disfunção cognitiva ou sensorial associada ao AVC, tinham o termo de consentimento assinado por acompanhante responsável (APÊNDICE C).

Os pacientes tiveram agendamento de seus exames ultrassonográficos e foram encaminhados ao Instituto Mineiro de Radiodiagnóstico. Nesse local, submeteram-se a breve avaliação clínica, conferência dos dados registrados e, a seguir, à realização de

ecocardiograma transtorácico e de estudo ecográfico das artérias carótidas, conforme protocolo previamente estabelecido (APÊNDICE A).

Os pacientes do grupo de casos foram encaminhados para avaliação neurológica realizada por um único especialista, do quadro de professores da UFMG. A avaliação incluiu exame neurológico, classificação do evento isquêmico cerebral e avaliação dos exames de imagem disponíveis.

As FIG. 9 e 10 representam estudos de ressonância magnética realizados em um dos pacientes deste estudo (paciente de n° 25).

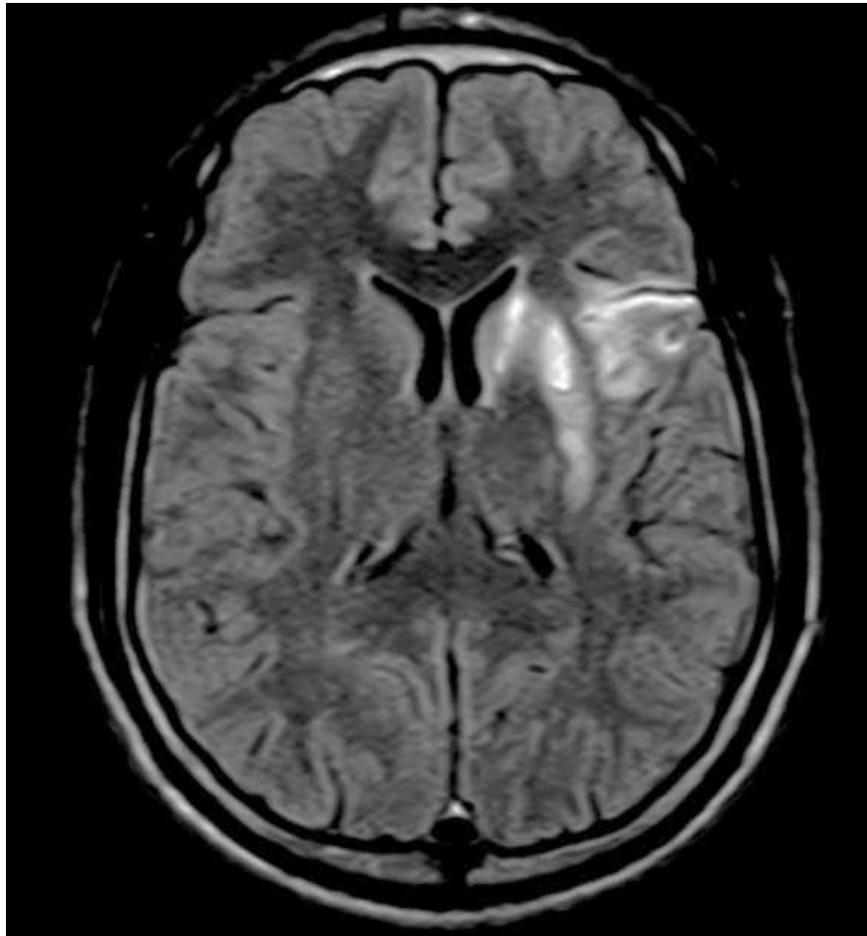


FIGURA 9 - Ressonância magnética do encéfalo, sequência FLAIR em cortes axiais.

Áreas de alteração de sinal em núcleos da base: cabeça do núcleo caudado e putâmen (estriado), envolvendo córtex e substância branca subcortical da transição fronto-insular à esquerda, de limites relativamente definidos e aspecto intumescido, sugerindo evento isquêmico em fase aguda em território da artéria cerebral média esquerda.

Exame do paciente de n° 25.



FIGURA 10 - Angiorressonância magnética do encéfalo, com ênfase arterial, realizada pela sequência TOF 3D.

Circulação mais “pobre” em território da artéria cerebral média esquerda, não sendo visibilizado fluxo em alguns de seus ramos, sugerindo oclusão dos mesmos.

Exame do paciente de nº 25.

4.6 Análise estatística

Foram analisadas as variáveis qualitativas pela estatística descritiva, sendo elaboradas as distribuições de frequência e calculadas as médias e desvios-padrão ou mediana e intervalo interquartílico das variáveis quantitativas contínuas. Compararam-se as variáveis entre os pacientes chagásicos com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e controles por meio de testes estatísticos apropriados (como o qui-quadrado e teste “t” de Student). A escolha do teste estatístico a ser empregado (paramétrico ou não paramétrico) na avaliação das variáveis ocorreu após análise de distribuição normal das variáveis pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Empregou-se o modelo de regressão linear para analisar as variáveis que se correlacionaram com a espessura média intimal carotídea. Em todos os testes, usou-se a probabilidade de significância $p < 0,05$ como necessária para rejeição da

hipótese nula. Adotou-se o *software Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 17.0.

4.7 Considerações éticas

Foram utilizadas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196 do Conselho Nacional de Saúde, de 10 de outubro de 1996, para salvaguardar os direitos e o bem-estar das pessoas avaliadas.

Os exames propostos só foram realizados após obtenção do consentimento, por escrito, das pessoas que aceitaram participar voluntariamente do estudo (APÊNDICES B e C). Durante a realização dos procedimentos propedêuticos, foram tomadas todas as medidas possíveis e recomendadas para a redução de qualquer desconforto inerente a essas medidas. Ao término da avaliação, todos os participantes do estudo receberam os resultados dos exames realizados, assim como as recomendações médicas e encaminhamentos médico-trabalhistas apropriados a cada caso.

Este trabalho de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP sob o número de identificação ETIC 0624.0.203.000-09 (ANEXO I).

4.8 Normatização bibliográfica

Foram adotadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas para elaboração de trabalhos acadêmicos (ABNT, 2005) na redação do texto e confecção de figuras e tabelas. Para as citações e referências bibliográficas adotaram-se as recomendações da mesma instituição (ABNT, 2002a; 2002b).

5 RESULTADOS

5.1 Características gerais da população estudada

Foram estudados 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral, incluindo ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral isquêmico. A classificação dos eventos isquêmicos está disposta na TAB. 1. O mecanismo etiopatogênico atribuído à maioria dos eventos foi cardioembólico, de acordo com a classificação TOAST. A classificação sindrômica de AVC de Oxfordshire, para localização do território vascular, evidenciou comprometimento parcial da circulação anterior na maioria dos casos. As escalas destinadas à avaliação do grau funcional evidenciaram sequelas pouco incapacitantes na maioria dos pacientes. Os mesmos se encontravam totalmente independentes ou com leve grau de dependência de acordo com o índice de Barthel modificado.

TABELA 1

Classificação dos eventos isquêmicos cerebrais conforme a escala de Rankin, índice de Barthel, classificação Bamford e TOAST dos pacientes com cardiopatia chagásica e evento isquêmico cerebral (n=26): HC-UFMG, 2010

Classificação dos eventos isquêmicos cerebrais		Casos
Eventos isquêmicos	Acidente vascular cerebral	19 (73)
	Ataque isquêmico transitório	7 (27)
Escala Rankin	Classe 0 – Assintomático	10 (39)
	Classe 1 – Sintomas sem incapacidade	3 (11)
	Classe 2 – Incapacidade leve	9 (34)
	Classe 3 – Incapacidade moderada	4 (15)
Índice de Barthel	Totalmente independente	18 (72)
	Dependência leve	8 (18)
Classificação Oxfordshire [†]	Síndromes lacunares	3 (15)
	Síndromes da circulação anterior total	3 (15)
	Síndromes da circulação anterior parcial	14 (70)
Classificação TOAST	Cardioembólicos	23 (89)
	Oclusão de pequenas artérias	3 (11)

*Os dados foram dispostos como número e percentagem.

†: Dados obtidos em 20 pacientes.

Selecionou-se um grupo-controle composto de 26 pacientes com cardiopatia chagásica, pareados aos casos por idade, sexo, fatores de risco para evento isquêmico cerebral e gravidade do acometimento cardíaco. As características demográficas e clínicas dos casos e controles estão dispostas na TAB. 2. A pressão arterial diastólica foi mais alta nos casos em relação aos controles, embora com níveis pressóricos dentro dos limites da normalidade. Os grupos foram semelhantes em relação à classe funcional, à presença de arritmia e aos fatores de risco cardiovascular avaliados.

TABELA 2

Características demográficas e clínicas dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica, com(n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio : HC-UFMG, 2010

Dados clínicos*	Casos	Controles	Valor de p
Idade (anos)	49,2 ± 13,8	51,3 ± 10,8	0,192
Sexo masculino	14 (54)	14 (54)	1,000
Superfície corpórea (kg/m ²)	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,125
Classe Funcional NYHA			
I e II	17 (65)	22 (85)	0,100
III e IV	9 (35)	4 (15)	
Sinais de insuficiência do VD	7 (27)	9 (35)	0,382
Tabagismo	3 (12)	3 (12)	0,666
Dislipidemia	10(38)	5 (19)	0,110
Frequência cardíaca (bpm)	68,0 ± 2,4	65,7 ± 0,2	0,465
Pressão arterial sistólica (mmHg)	118,5 ± 16,9	111,2 ± 18,6	0,303
Pressão arterial diastólica (mmHg)	77,1 ± 8,6	69,8 ± 10,1	0,043
Arritmia cardíaca †	16 (62)	12 (46)	0,202

*Os dados foram tabulados como número e percentagem ou valor médio ± desvio-padrão.

† Presença de arritmia durante a ausculta por dois minutos.

VD = Ventrículo direito; NYHA: *New York Heart Association*; bpm = batimento por minuto.

Os pacientes encontravam-se em tratamento farmacológico para a insuficiência cardíaca, arritmias e eventos tromboembólicos. A TAB. 3 mostra a frequência de uso dos diferentes agentes farmacológicos em ambos os grupos. Conforme esperado, a maioria dos pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral usava anticoagulante oral, diferentemente dos controles. Os grupos foram semelhantes em relação ao uso dos demais medicamentos, incluindo antiagregante plaquetário.

TABELA 3

Comparação dos medicamentos utilizados entre os 26 pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 pacientes-controles: HC-UFMG, 2010

Medicamentos*	Casos	Controles	Valor de p
Diuréticos	12 (46)	17 (65)	0,132
Inibidores da ECA	19 (73)	18 (69)	0,500
Digitálicos	5 (19)	5 (19)	0,637
Amiodarona	8 (31)	11 (42)	0,283
Beta-bloqueador	16 (62)	14 (54)	0,390
Anticoagulante oral	19 (73)	5 (19)	< 0,001
Antiagregante plaquetário	5 (19)	2 (8)	0,209

*Os dados foram tabulados como número e percentagem.
ECA: Enzima conversora de angiotensina.

5.2 Dados do eletrocardiograma

Todas as variáveis eletrocardiográficas foram semelhantes entre os grupos. Três pacientes apresentavam fibrilação atrial, embora sem predomínio no grupo com evento isquêmico cerebral. Os dados eletrocardiográficos estão dispostos na TAB. 4.

TABELA 4

Comparação das alterações eletrocardiográficas entre os 26 pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 pacientes-controles: HC-UFMG, 2010

Alterações eletrocardiográficas*	Casos	Controles	Valor de p
Fibrilação atrial	1 (4)	2 (8)	0,630
Marcapasso	3 (12)	3 (12)	1,000
Distúrbios de condução IV	BCRD †	13 (50)	0,803
	BRE	3 (12)	0,500
BAV I grau	1 (4)	1 (4)	1,000
Extrassístoles ventriculares	4 (15)	6 (23)	0,517
Extrassístoles supraventriculares	11 (42)	13 (50)	0,512
Alterações da repolarização ventricular	8 (31)	9 (35)	0,893

* Os dados foram tabulados como número e percentagem.

†: BCRD: bloqueio completo do ramo direito isolado e com hemibloqueio anterior esquerdo; BRE: bloqueio do ramo esquerdo; BAV: bloqueio átrio-ventricular.

5.3 Dados do ecocardiograma transtorácico

5.3.1 Análise da função sistólica do ventrículo esquerdo

Realizou-se ecocardiograma transtorácico convencional em todos os pacientes. As medidas dos diâmetros do ventrículo esquerdo foram aferidas pelo modo M, guiadas pelo bidimensional, e estão dispostas na TAB. 5. Todos os parâmetros ecocardiográficos que avaliam os diâmetros e a função sistólica do ventrículo esquerdo foram semelhantes entre os casos e controles. A medida do ventrículo direito realizada ao modo M foi maior nos controles, mas dentro dos limites da normalidade.

TABELA 5

Comparação dos parâmetros ecocardiográficos obtidos ao modo M entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFMG, 2010

Medidas ao modo M*	Casos	Controles	Valor de p
Diâmetro diastólico do VE (mm)	57,9 ± 9,1	57,4 ± 8,4	0,817
Diâmetro diastólico do VE indexado (mm/m ²)	34,5 ± 6,4	32,9 ± 6,2	0,392
Diâmetro sistólico do VE (mm)	44,0 ± 11,0	43,0 ± 10,3	0,547
Septo interventricular (mm)	9,3 ± 1,4	9,8 ± 1,3	0,174
Parede posterior (mm)	8,9 ± 1,8	9,2 ± 1,4	0,618
Fração de ejeção (%)	49,7 ± 12,9	49,9 ± 13,5	0,909
Fração de encurtamento (%)	25,9 ± 8,0	26,2 ± 8,4	0,863
Diâmetro da raiz aórtica (mm)	29,8 ± 3,2	29,9 ± 4,4	0,963
Diâmetro do átrio esquerdo (mm)	38,3 ± 8,2	40,6 ± 11,1	0,263

*Os dados foram dispostos como valor médio ± desvio-padrão.

VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

A fração de ejeção apresentou ampla variação na população estudada, com distribuição gaussiana (GRÁF. 1). Selecionaram-se pacientes com grave disfunção sistólica até pacientes com fração de ejeção normal, variando de 28 a 74%, com predomínio da disfunção sistólica leve (50%).

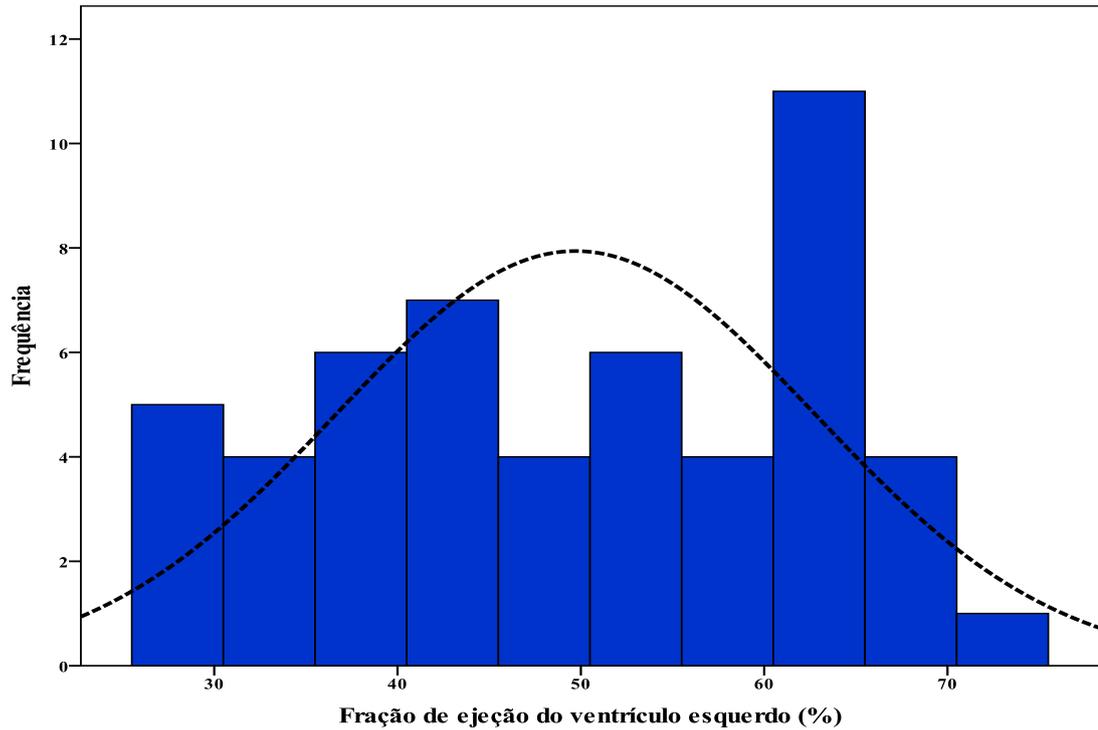


GRÁFICO 1 - Histograma da fração de ejeção do ventrículo esquerdo dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica estudados: HC-UFGM, 2010.

Aneurisma apical foi detectado em 27 pacientes (52%), com mais prevalência nos casos ($p < 0,001$). A TAB. 6 mostra a associação entre aneurisma apical e evento isquêmico cerebral.

TABELA 6

Associação do aneurisma apical com evento isquêmico cerebral nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica: HC-UFGM, 2010

Evento isquêmico cerebral*	Aneurisma apical		Total
	Ausente	Presente	
Ausente	21 (81)	5 (19)	26 (100)
Presente	4 (15)	22 (85)	26 (100)
Total	25 (48)	27 (52)	52 (100)

* Os dados foram tabulados como número e percentagem.

Trombos intracavitários foram encontrados apenas na região apical do ventrículo esquerdo, localizados no interior do aneurisma apical. Também a presença de trombos foi mais frequente nos pacientes com diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral ($p=0,002$). A TAB. 7 exibe a associação entre trombo apical e evento isquêmico cerebral.

TABELA 7

Associação do trombo apical com evento isquêmico cerebral
nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica: HC-UFMG, 2010

Evento isquêmico cerebral*	Trombo apical		Total
	Ausente	Presente	
Ausente	26 (100)	0	26 (100)
Presente	18 (69)	8 (31)	26 (100)
Total	44 (85)	8 (15)	52 (100)

* Os dados foram tabulados como número e percentagem.

As FIG. 11 e 12 representam imagens ecocardiográficas bidimensionais obtidas de um dos pacientes do presente estudo (número de identificação 13 – grupo de casos), salientando-se achado de aneurisma apical com trombo intracavitário.

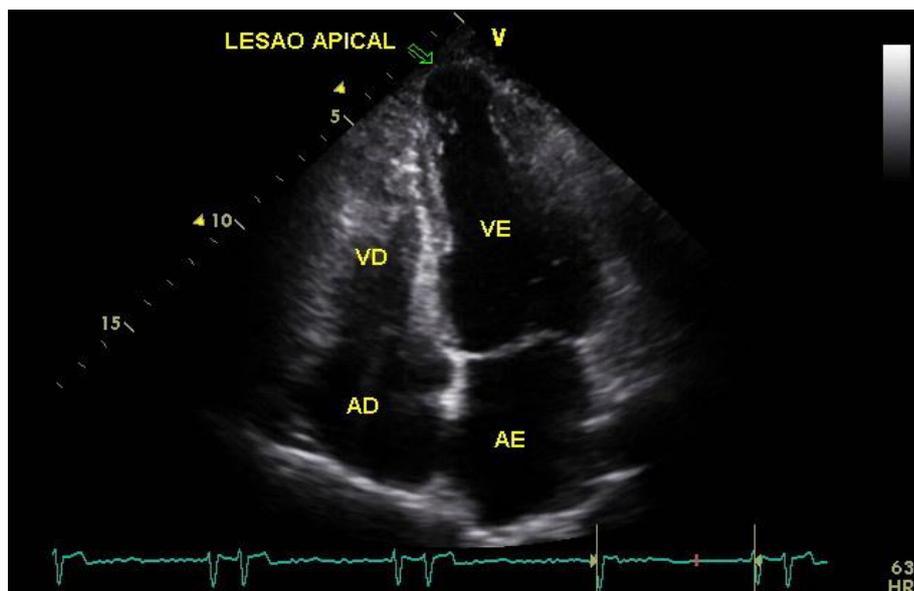


FIGURA 11 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de quatro câmaras, mostrando aneurisma da região apical do ventrículo esquerdo.

Exame do paciente de nº 13.

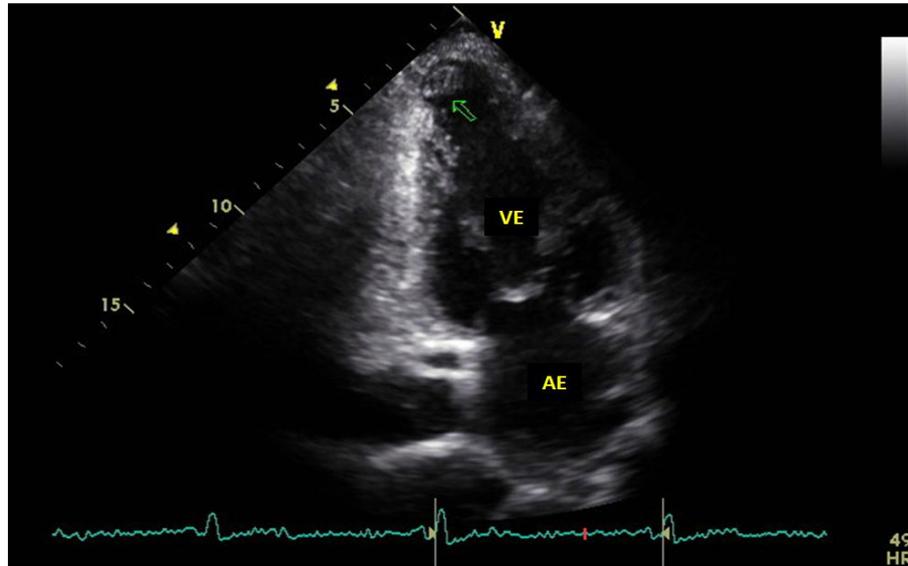


FIGURA 12 - Imagem ao ecocardiograma bidimensional, corte apical de duas câmaras, mostrando trombo na região apical do ventrículo esquerdo.

Exame do paciente de n° 13.

5.3.2 Análise da função diastólica do ventrículo esquerdo

Foram empregados vários parâmetros ecocardiográficos para avaliação da função diastólica do ventrículo esquerdo, incluindo medidas ao doppler tecidual. Os dados relacionados à função diastólica estão dispostos na TAB. 8.

Todos os parâmetros usados para avaliação da função diastólica foram semelhantes entre os grupos. As pressões de enchimento do ventrículo esquerdo, avaliadas pela relação E/E' média, estavam normais, semelhantes entre os grupos.

TABELA 8

Comparação dos parâmetros ecocardiográficos de função diastólica entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFMG, 2010

Parâmetros*		Casos	Controles	Valor de p
Fluxo mitral	Onda E (cm/s)	68,4 ± 16,3	63,7 ± 14,9	0,308
	Onda A (cm/s)	54,6 ± 19,4	57,0 ± 20,7	0,693
	TD (ms)	213,6 ± 68,2	236,6 ± 87,3	0,343
	Relação E/A	1,5 ± 0,9	1,3 ± 0,8	0,618
Doppler tecdual septal	S (cm/s)	8,6 ± 2,8	8,5 ± 2,7	0,861
	E' (cm/s)	8,6 ± 2,7	9,1 ± 3,5	0,540
	A' (cm/s)	7,1 ± 1,7	7,3 ± 1,7	0,606
Doppler tecdual lateral	S (cm/s)	10,8 ± 3,2	10,3 ± 3,1	0,541
	E' (cm/s)	10,0 ± 3,0	9,9 ± 2,7	0,953
	A' (cm/s)	7,7 ± 2,1	8,3 ± 2,4	0,335
Relação E/E' média (septal-lateral)		7,7 ± 2,7	7,3 ± 2,4	0,618
Volume do AE indexado (ml/mm ²)		36,6 ± 18,9	38,3 ± 18,6	0,756

*Os dados foram dispostos como valor médio ± desvio-padrão.

A' = velocidade máxima da onda diastólica final; E' = velocidade máxima da onda diastólica inicial; S = velocidade máxima da onda sistólica; AE = átrio esquerdo; TD = tempo de desaceleração da onda E.

5.3.3 Avaliação da função ventricular direita

A função ventricular direita foi avaliada por meio de vários parâmetros ecocardiográficos, desde sua medida ao modo M até o doppler tecidual. Os dados da análise da função ventricular direita estão na TAB. 9. A medida do ventrículo direito realizada ao modo M foi maior nos controles, mas dentro dos limites da normalidade.

A função global do ventrículo direito foi definida, preferencialmente, pela análise qualitativa de sua contratilidade em diversos cortes ecocardiográficos, comparando-a à contratilidade ventricular esquerda. O ventrículo direito apresentava-se dilatado, com hipocinesia difusa de suas paredes, em 13 pacientes (25%), sem diferença entre os grupos.

Ao doppler tecidual, todos os parâmetros foram semelhantes entre os casos e controles, incluindo a onda sistólica.

TABELA 9

Comparação dos parâmetros de função ventricular direita entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFGM, 2010

Parâmetros*	Casos	Controles	Valor de p
Diâmetro diastólico do VD (mm)	15,9 ± 4,3	18,9 ± 4,3	0,017
E' (cm/s)	12,5 ± 4,1	11,9 ± 4,2	0,588
A' (cm/s)	14,6 ± 4,2	15,1 ± 6,1	0,763
S (cm/s)	12,2 ± 2,4	11,3 ± 3,5	0,295
Relação E'/A' (cm/s)	0,9 ± 0,4	0,9 ± 0,6	0,952
Pressão arterial pulmonar (mmHg) [†]	30,7 ± 11,0	33,8 ± 5,4	0,441
Hipocontratilidade difusa do VD	6 (23)	7 (27)	0,755

*Os dados foram tabulados como número e percentagem ou valor médio ± desvio-padrão.

†: A pressão sistólica na artéria pulmonar foi calculada em 32 indivíduos (62%) da população estudada.

5.4 Dados da ecografia vascular

5.4.1 Placas ateroscleróticas carotídeas

Realizou-se estudo ecográfico vascular com doppler das artérias carótidas em todos os pacientes. A existência de placas ateroscleróticas não diferiu entre os dois grupos (FIG. 13 e 14). Sua distribuição e características morfológicas foram semelhantes entre os casos e controles. A TAB. 10 traz dados referentes à presença, distribuição e características morfológicas das placas ateroscleróticas, além de dados relativos à quantificação das estenoses carotídeas.

TABELA 10

Avaliação, pela ecografia vascular, de placas ateroscleróticas nas artérias carótidas, suas características morfológicas e do grau de estenose nos pacientes dos grupos com (n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio: HC-UFMG, 2010

Ecografia Vascular*		Casos	Controles	Valor de p
Presença de placas ateroscleróticas		10 (39)	12 (46)	0,390
	Unilateral	3 (30)	4 (33)	0,616
	Bilateral	7 (70)	8 (67)	
Ecogenicidade				0,571
	Hipoecoica	9 (90)	10 (83)	
	Ecogênica	1 (10)	2 (17)	
Estrutura				0,406
	Homogênea	7 (70)	10 (83)	
	Heterogênea	3 (30)	2 (17)	
Grau de estenose inferior a 50%		9 (90)	12 (100)	0,455

*Os dados foram dispostos como número e percentagem.
Um paciente (5%) apresentava estenose superior a 50%.

Somente um paciente do grupo de casos de eventos cerebrovasculares teve estenose hemodinamicamente significativa. Análise pormenorizada desse caso será apresentada na discussão dos resultados.



FIGURA 13 - Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando placa aterosclerótica não obstrutiva.

Exame do paciente de n° 6.

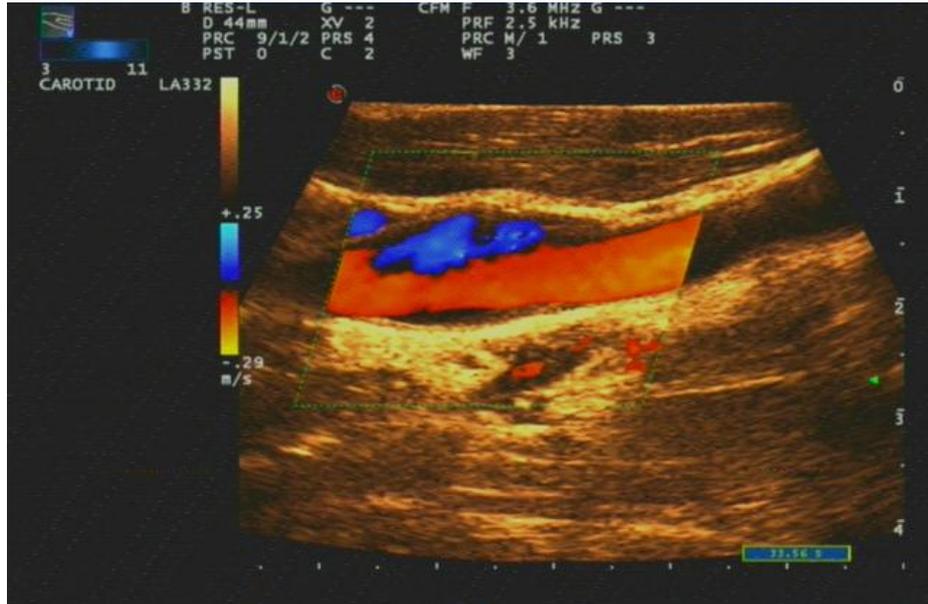


FIGURA 14 - Imagem doppler colorido, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando placa aterosclerótica não obstrutiva. Exame do paciente de nº 6.

5.4.2 Espessura médio-intimal carotídea

A medida da espessura médio-intimal carotídea foi realizada em todos os pacientes. Não houve diferença entre o grupo de casos e grupo-controle quanto aos parâmetros avaliados, inclusive em relação à idade vascular e à diferença entre a idade vascular e a idade cronológica. Na TAB. 11 encontram-se os dados referentes à espessura médio-intimal carotídea.

TABELA 11

Comparação da espessura médio-intimal carotídea entre os 26 pacientes com cardiopatia chagásica e diagnóstico prévio de evento isquêmico cerebral e os 26 controles: HC-UFGM, 2010

Ecografia Vascular*	Casos	Controles	Valor de p
EMI máxima	0,69 ± 0,19	0,71 ± 0,16	0,776
EMI média	0,63 ± 0,16	0,65 ± 0,13	0,634
EMI ACCD	0,62 ± 0,18	0,64 ± 0,17	0,694
EMI ACCE	0,64 ± 0,18	0,67 ± 0,13	0,589
Idade vascular	52,2 ± 14,9	55,9 ± 13,3	0,402
Diferença idade vascular - biológica [†]	5 (28)	4 (29)	0,632

* Os dados foram tabulados como valor médio ± desvio-padrão.

†: Diferença maior que cinco anos entre a idade vascular e a idade.

EMI (Espessura médio-intimal carotídea) máxima: o maior valor entre a EMI da ACCD (artéria carótida comum direita) e ACCE (artéria carótida comum esquerda).

EMI média: média dos valores obtidos de EMI da ACCD e ACCE

Os fatores que se relacionaram à EMI foram posteriormente determinados. Considerando-se a EMI como variável dependente, observou-se correlação significativa com as seguintes variáveis, dispostas na TAB. 12.

TABELA 12

Fatores associados à espessura médio-intimal carotídea nos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica: HC-UFGM, 2010

Variáveis	R	Valor de p
Idade (anos)	0,57	<0,001
Uso de antiagregante plaquetário	0,32	0,015
Pressão arterial diastólica (mmHg)	0,39	0,003
Onda E' septal (cm/s)	- 0,25	0,041

À análise multivariada, apenas a idade ($p < 0,001$) e a pressão arterial diastólica ($p = 0,030$) permaneceram como fatores independentes correlacionados à EMI (GRÁF. 2 e 3).

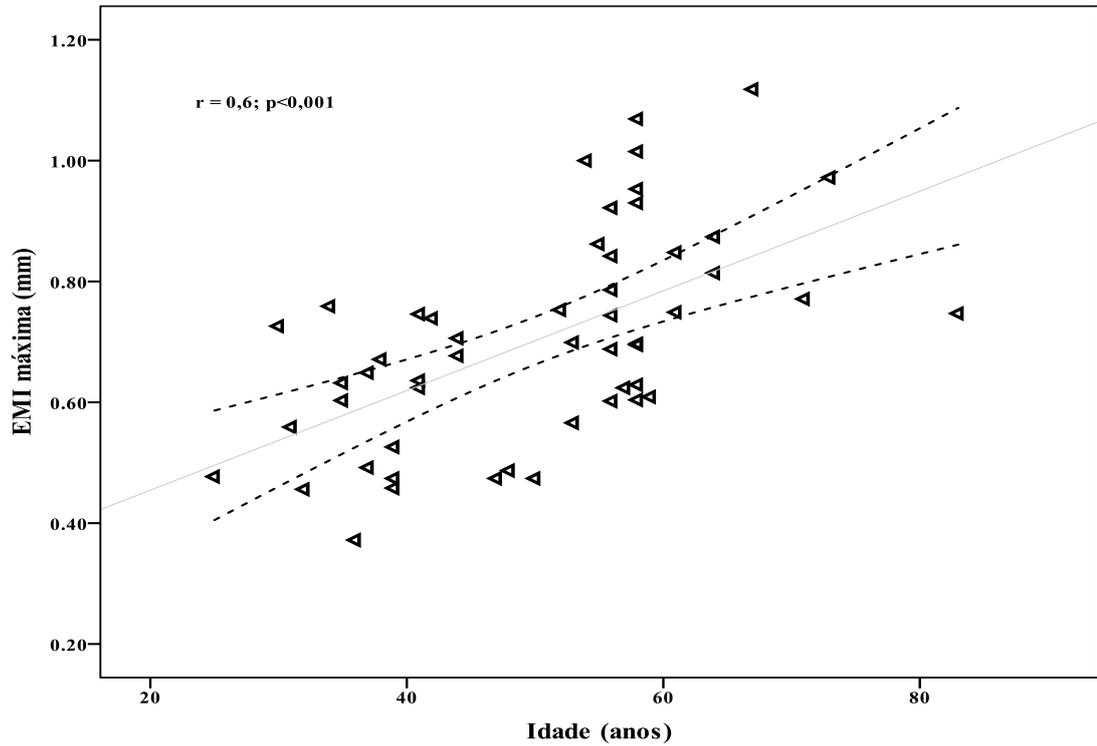


GRÁFICO 2 - Correlação entre a EMI e a idade dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

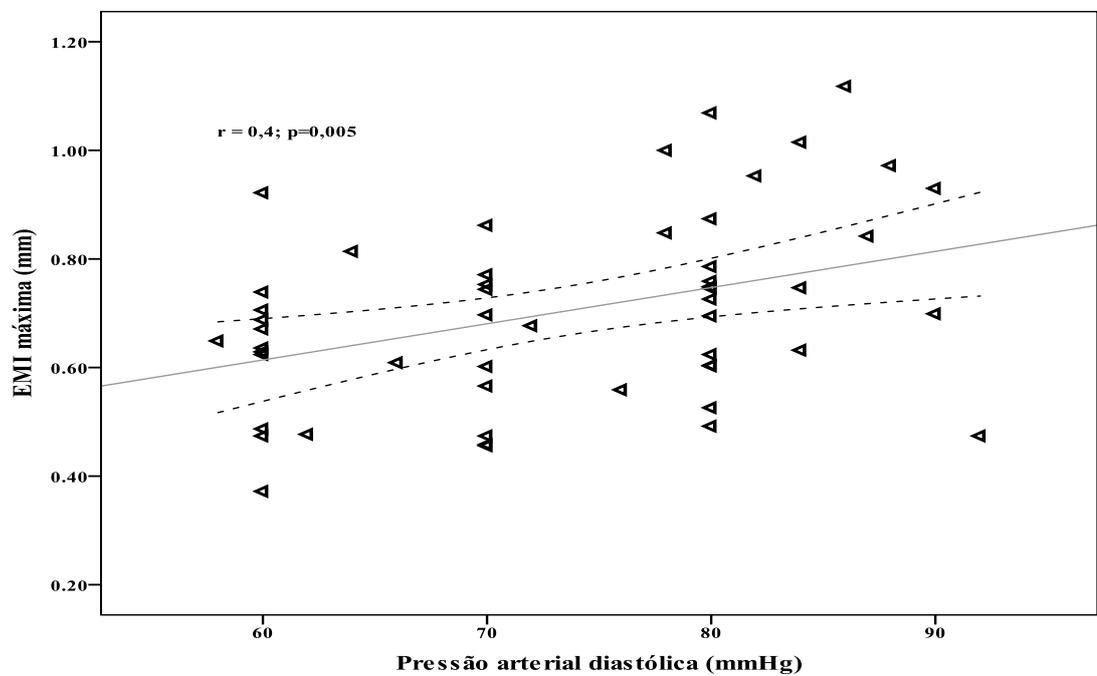


GRÁFICO 3 - Correlação entre a EMI e a pressão arterial diastólica dos 52 pacientes com cardiopatia chagásica crônica.

5.4.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial

Realizou-se medição de parâmetros relacionados à rigidez arterial carotídea em todos os pacientes. Não houve diferença entre o grupo de casos e grupo-controle em relação à variação de diâmetro, coeficiente de complacência e velocidade de onda de pulso. Os valores das pressões arteriais locais, obtidos a partir da exploração das artérias carótidas comuns direita e esquerda, foram diferentes entre os dois grupos, sendo mais elevados entre os pacientes com eventos isquêmicos cerebrovasculares. Esses valores, entretanto, encontram-se dentro de limites normais. A TAB. 13 apresenta dados referentes aos parâmetros de avaliação da rigidez arterial.

TABELA 13

Medidas através da ecografia vascular, dos parâmetros de avaliação quantitativa da rigidez das artérias carótidas nos pacientes dos grupos com (n=26) e sem (n=26) evento isquêmico cerebral prévio: HC-UFMG, 2010

Ecografia Vascular*		Casos	Controles	Valor de p
ACCD	Dist. (µm)	255 [178-378]	253 [171-341]	0,721
	CC	0,65 [0,40-1,28]	0,78 [0,49-1,21]	0,993
	VOP (m/s)	7,3 [5,4-9,8]	7,9 [5,7-9,2]	0,528
	PSL mmHg	106,8 [94,4-119,1]	98,1 [90,5-108,7]	0,049
	PDL(mmHg)	80 [70-80]	65 [60-80]	0,007
ACCE	D (µm)	267 [198-378]	271 [183-350]	0,469
	CC	0,80 [0,60-1,40]	0,72 [0,50-0,92]	0,318
	VOP (m/s)	7,0 [5,4-8,6]	7,5 [6,3-8,3]	0,552
	PSL (mmHg)	107,4 [93,8-116,0]	96,6 [88,6-109,8]	0,048
	PDL (mmHg)	80 [70-80]	65 [60 -80]	0,008

* Os dados foram dispostos como mediana e intervalo interquartílico. Teste de Mann-Whitney. Teste da normalidade: Shapiro-Wilk.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou associação entre aspectos funcionais da parede arterial carotídea e evento cerebrovascular isquêmico em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. A rigidez arterial, medida pelas pressões arteriais locais, foi mais elevada entre os pacientes com eventos isquêmicos cerebrovasculares, comparados aos controles, com características demográficas e clínicas semelhantes. A medida da espessura médio-intimal carotídea foi similar entre os grupos e se correlacionou, independentemente, à idade e à pressão arterial diastólica. O mecanismo etiopatogênico atribuído à maioria dos eventos isquêmicos na população estudada foi cardioembólico, associado a aneurisma apical e trombos.

Os acidentes vasculares cerebrais na doença de Chagas foram descritos em estudos *post mortem*, caso-controle, ensaios clínicos e coortes de pacientes com forma indeterminada ou com graus variados de comprometimento cardíaco. A miocardiopatia chagásica associou-se independentemente aos eventos cerebrovasculares. Seu papel etiológico se traduz pelo potencial emboligênico. No entanto, cerca de 20 a 25% dos casos de eventos isquêmicos cerebrais que acometem pacientes chagásicos são considerados criptogênicos. E em um terço desses pacientes, não se constataram anormalidades no ecocardiograma, ultrassom de carótidas e nos fatores de risco cardiovascular (CAROD-ARTAL; GASCON, 2010).

6.1 Características gerais da população estudada

Nesta pesquisa, o grupo de pacientes com evento cerebrovascular apresentou predomínio de indivíduos do sexo masculino (54%) e a idade dos pacientes foi de $49,2 \pm 13,8$ anos. Não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos, quanto à classe funcional, aos sinais de insuficiência ventricular direita, a arritmias cardíacas e aos fatores de risco cardiovascular. Dados epidemiológicos revistos por Carod-Artal e Gascon (2010) referem que os eventos isquêmicos cerebrais ocorrem mais precocemente em pacientes chagásicos que em não chagásicos (56,3 *versus* 61,6 anos; $p=0,0002$). O sexo feminino tem sido associado a mais alto risco de eventos, o que não foi observado em nossa investigação. Incluíram-se pacientes com ampla variação da fração de ejeção, em diferentes estádios

clínicos da cardiopatia chagásica, para garantir amostra mais fidedigna da população de cardiopatas chagásicos.

Em relação à prevalência dos fatores de risco cardiovascular, os pacientes foram distribuídos de forma semelhante aos controles, para evitar fatores de confusão na avaliação das propriedades morfológicas e funcionais das artérias carótidas. Não foram incluídos pacientes com hipertensão arterial, pela conhecida correlação positiva desta condição com a espessura médio-intimal e rigidez arterial, o que poderia limitar a interpretação dos achados. Os níveis pressóricos aferidos se mostraram dentro de limites normais, com diferença na pressão arterial diastólica entre casos e controles.

Também o uso de medicamentos não diferiu entre os grupos. Como esperado pela indicação clínica, a exceção foi o uso de anticoagulantes orais, mais frequente no grupo de casos em relação aos controles (73% *versus* 19%; $p < 0,001$).

6.2 Eventos isquêmicos cerebrais

Os pacientes incluídos no grupo de eventos cerebrovasculares foram submetidos a exame clínico neurológico e avaliação pelos exames de imagem disponíveis, sendo classificados quanto à etiologia, território vascular acometido e grau de incapacidade determinado pelo evento. Houve predomínio de AVC (73% dos casos) sobre os eventos isquêmicos transitórios. A etiologia cardioembólica foi a mais frequente, dado concordante com os obtidos por Nunes *et al.* (2009a) e Carod-Artal e Gascon (2010), determinando 89% dos eventos. Nenhum de nossos pacientes apresentou AVC de etiologia aterotrombótica.

Merece consideração particular um dos casos (número 13 no registro de pacientes), que exemplifica as dificuldades de definição etiológica e de interpretação de imagens em situações específicas. Trata-se de paciente do sexo masculino, hoje com 54 anos, sem fatores de risco cardiovascular. Esse paciente foi acometido por AVC aos 43 anos de idade e apresenta-se com seqüela determinando grau de incapacidade motora leve em dimídio corporal esquerdo. O estudo ecocardiográfico evidenciou a existência de aneurisma apical com trombo em seu interior (FIG. 12 e 13). A ecografia das carótidas mostrou aspectos relevantes: a) ausência de placas ateroscleróticas à esquerda, dado contrário à presença de

doença aterosclerótica avançada; b) estruturas parietais hipoeóicas, heterogêneas, conceitualmente compatíveis com placas ateroscleróticas, determinando estenose longa e hemodinamicamente significativa da artéria carótida interna ipsilateral ao AVC; c) critérios empregados para quantificação do grau de estenose permitem o diagnóstico de suboclusão carotídea (estenose grave sem elevação de velocidades) (GRANT *et al.*, 2003); d) o volume de fluxo medido nas artérias carótidas comuns direita e esquerda foi de 195 e 771 mL/min (relação esquerdo-direita de 3,95), assimetria que confirma a importante repercussão hemodinâmica da estenose.

As FIG. 15 e 16 ilustram a assimetria do aspecto morfológico dos bulbos carotídeos direito e esquerdo.



FIGURA 15 - Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando estruturas parietais hipoeóicas compatíveis com trombo organizado ou placas ateroscleróticas.

Exame do paciente de nº 13.

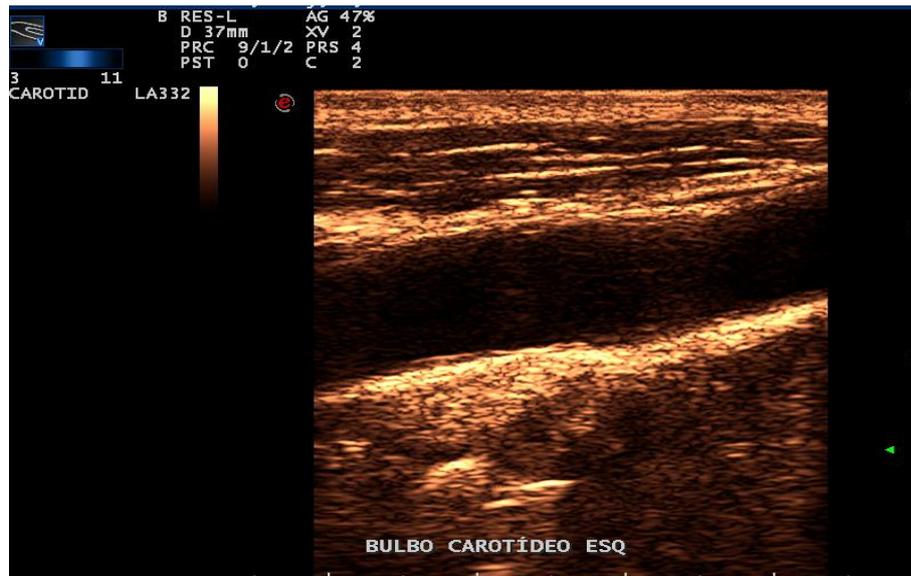


FIGURA 16 - Imagem à ecografia vascular bidimensional, corte longitudinal do bulbo carotídeo esquerdo mostrando ausência de placas ateroscleróticas.

Exame do paciente de nº 13.

Os dados de imagem obtidos, aplicados à classificação etiológica TOAST, sugerem potencialidade semelhante para as etiologias aterosclerótica de grandes vasos e cardioembólica (estenose superior a 70% em uma artéria extra ou intracraniana suprindo a área isquêmica, aneurisma ventricular esquerdo e trombo mural nas cavidades esquerdas). No entanto, análise criteriosa das imagens obtidas no estudo das artérias carótidas, à luz da história clínica e da ausência de outras evidências de aterosclerose, permite outra interpretação para as mesmas. Em nossa opinião, trata-se de provável oclusão aguda da artéria carótida interna direita por evento cardioembólico e recanalização espontânea tardia do vaso.

O diagnóstico de recanalização da ACI é pouco frequente, sem dados precisos na literatura relacionados à sua incidência ou período mais comum de ocorrência. Trata-se de condição pouco estudada, em virtude da evolução assintomática na maioria desses casos. Há poucos relatos, na literatura, de recanalização espontânea tardia da ACI (CAMPORESE *et al.*, 2003; KLONARIS *et al.*, 2006; MARKWALDER; STARRETT; MUMENTHALER, 1980; VERLATO *et al.*, 2000). O mecanismo pelo qual a recanalização de oclusões tardias ocorre ainda é pouco conhecido. Entre as hipóteses descritas, citam-se a hipertrofia dos *vasa vasorum* e a persistência de alguns vasos embrionários, determinando reperfusão da

artéria carótida interna (ACI) distal à oclusão (COLON; DEVEIKIS; DICKINSON, 1999). A evolução clínica dos pacientes é silenciosa, na maioria dos casos relatados, ficando reservado o tratamento intervencionista para os pacientes que apresentem novos eventos cerebrovasculares (SAES *et al.*, 2007).

A ultrassonografia vascular pode ser de grande utilidade no diagnóstico da recanalização da ACI após evento cardioembólico, seja por achado de trombo parietal organizado e irregularidades intraluminais difusas, seja pelo emprego de índices velocimétricos. A detecção da recanalização de artérias ocluídas no eixo carotídeo após eventos cardioembólicos foi objetivo de estudo realizado por Omae *et al.* (1994). Medidas quantitativas das velocidades de fluxo nas artérias carótidas comuns e a relação das velocidades diastólicas finais entre os dois lados (não acometido/ acometido) foram relacionadas a achados angiográficos e de necropsia. Em exames seriados, observou-se redução progressiva no índice de velocidades diastólicas nos pacientes com recanalização à angiografia. Yasaka *et al.* (1999) correlacionaram o índice de velocidades diastólicas e a topografia da oclusão. Comparando-se diferentes níveis intra e extracranianos, somente os pacientes com oclusões da artéria carótida interna tiveram índice superior a quatro.

Voltando ao caso clínico referido: o paciente apresentava velocidades diastólicas finais de 30,9 cm/s à esquerda (lado não comprometido) e de 7,7 de cm/s à direita (lado comprometido). O índice diastólico foi calculado em 4,01 diante de fluxo carotídeo (vaso não ocluído). Considera-se esse dado de grande relevância para o posicionamento adotado de que se tratava de AVC cardioembólico, provavelmente determinante de oclusão carotídea aguda, avaliado tardiamente e apresentando recanalização espontânea. As FIG. 17 e 18 exibem imagem ecográfica e registro espectral compatíveis com recanalização espontânea da artéria carótida interna direita obtida desse paciente do presente estudo (número de identificação 13 – grupo de casos).



FIGURA 17 - Imagem à ecografia vascular bidimensional e doppler de amplitude, corte longitudinal do bulbo carotídeo direito mostrando estruturas parietais e estenose grave da artéria carótida interna.

Exame do paciente de nº 13.

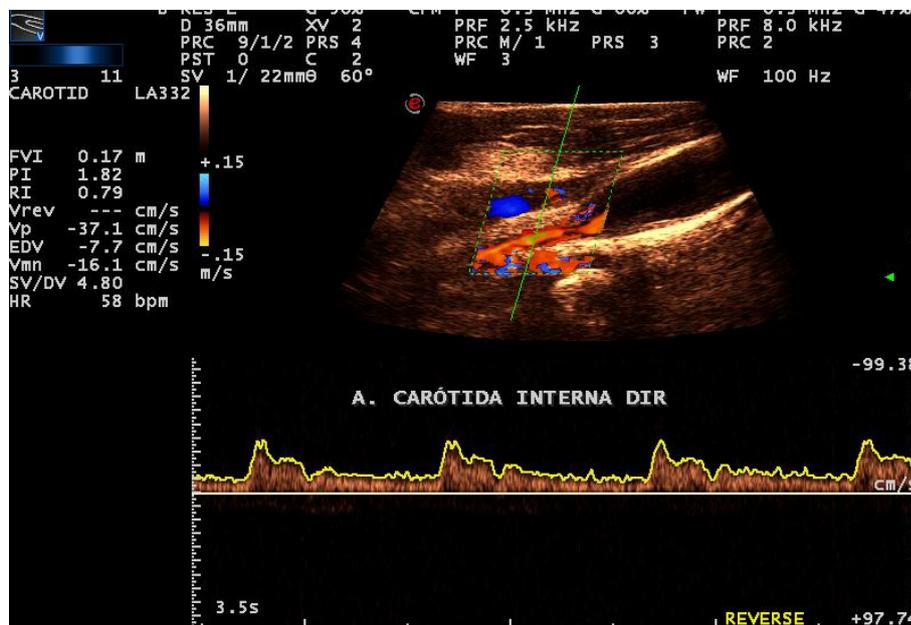


FIGURA 18 - Imagem à ecografia vascular doppler pulsado com registro das velocidades no segmento proximal da artéria carótida interna.

6.3 Dados do eletrocardiograma

O eletrocardiograma é, isoladamente, o exame complementar mais importante na avaliação de pacientes chagásicos. A ausência de anormalidades apresenta valor prognóstico e associa-se à ausência de disfunção ventricular grave (ROCHA *et al.*, 2009). Em estudo longitudinal com seguimento de sete anos em uma comunidade rural, Maguire *et al.* (1987) não reportaram diferenças em relação à mortalidade entre indivíduos com ECG normal soropositivos e soronegativos.

No presente grupo de pacientes, os achados eletrocardiográficos mais frequentes foram o BCRD isolado ou associado ao HAE (50% no grupo de casos e 42% no grupo-controle), seguido pelas extrassístoles ventriculares e pelas alterações da repolarização ventricular. Três pacientes apresentavam-se em ritmo de fibrilação atrial, sendo dois no grupo-controle. Seis pacientes, igualmente distribuídos nos dois grupos, eram portadores de marca-passo cardíaco.

Comparando estes dados com a literatura, percebe-se que o mais frequente achado descrito na cardiopatia chagásica crônica é o BCRD, encontrado em 10 a 50% dos pacientes infectados, frequentemente associado ao bloqueio do fascículo ântero-superior do ramo esquerdo (hemibloqueio anterior esquerdo) (GARZON; LORGA; NICOLAU, 1994). A presença de BCRD tem importância diagnóstica além de valor prognóstico na cardiopatia chagásica, embora haja significativa heterogeneidade na apresentação clínica de pacientes com esse distúrbio de condução (ROCHA; RIBEIRO; MACHADO, 1998). Por motivos não completamente esclarecidos, o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) é pelo menos 10 vezes menos frequente que o bloqueio de ramo direito na doença de Chagas. Em nossa investigação, o BRE foi destacado em 12% no grupo de pacientes e em 8% dos controles.

A extrassístolia ventricular é também achado muito frequente na cardiopatia chagásica, acometendo 6 a 55% dos indivíduos sorologicamente positivos. Caracteristicamente, as extrassístoles são frequentes, polimorfas e complexas, sendo que, ocasionalmente, formas repetidas (pares) ou sustentadas (taquicardia ventricular) de arritmia ventricular são registradas em curtos traçados de rotina. Essas arritmias foram encontradas em 15% no grupo de casos e em 23% no grupo-controle.

O acometimento condução átrio-ventricular foi realçado em dois pacientes em nossa pesquisa (um no grupo de casos e um no grupo-controle). No entanto, seis pacientes avaliados portavam marca-passos cardíacos, provavelmente implantados devido a bloqueios atrioventriculares avançados.

A fibrilação atrial é a arritmia supraventricular mais frequente entre os chagásicos, sendo encontrada em 4 a 12% dos traçados eletrocardiográficos. Na maioria das vezes, a fibrilação atrial se apresenta sob a forma crônica, estando associada a dano miocárdico pronunciado, acometimento difuso do sistema de condução, arritmias ventriculares e negativamente relacionada à sobrevida, independentemente de outras variáveis, em modelo de regressão múltipla (ESPINOSA *et al.*, 1991). Em nosso estudo, essa arritmia foi verificada em 4% dos casos e em 8% dos controles.

As alterações da repolarização ventricular foram apuradas em 31% dos pacientes com eventos cerebrovasculares e em 35% dos controles. Áreas de inatividade elétrica e de alterações da repolarização foram relacionadas à pior função ventricular esquerda, tendo Salles *et al.* (2004) relatado aumento de risco de morte em três vezes e de morte súbita em seis vezes na vigência de eixo de onda T anormal, mesmo após correção para covariáveis como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Carod-Artal e Gascon (2010), em revisão sobre AVC na doença de Chagas, incluem entre os fatores de risco de eventos embólicos o BCRD (frequentemente associado ao HAE), BAV avançado, fibrilação atrial e taquicardia ventricular sustentada.

Analisamos os registros eletrocardiográficos por ocasião da realização dos exames de imagem ou da avaliação ambulatorial dos pacientes, em dissociação temporal com o momento de ocorrência do evento cerebrovascular. Isso representa limitação à interpretação de possível correlação entre os achados e o desfecho clínico, dado o caráter paroxístico das arritmias. No entanto, esta limitação não se aplica aos distúrbios de condução presentes. Em nosso estudo, não observamos diferenças entre os grupos de pacientes e controles em relação aos achados eletrocardiográficos.

6.4 Dados do ecocardiograma transtorácico

A ecocardiografia é considerada método propedêutico de reconhecido valor para localização precisa das alterações patogênicas, determinação do estágio evolutivo e da gravidade do comprometimento cardíaco, fornecendo elementos diagnósticos e prognósticos (ROCHA *et al.*, 2009). Diversos autores refletem a importância do estudo da função sistólica e diastólica ventricular esquerda na avaliação dos pacientes chagásicos (BARROS *et al.*, 2004; MADY *et al.*, 1994; NUNES *et al.*, 2008; 2009b).

Nesta pesquisa, a ecocardiografia transtorácica avaliou as dimensões das câmaras cardíacas, função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo, avaliação da função ventricular direita e identificação de achados associados a eventos tromboembólicos. A avaliação comparativa entre os dois grupos não revelou diferenças significativas entre os diversos parâmetros avaliados, com exceção do diâmetro diastólico do VD (maior entre os controles) e de aneurisma apical e trombos intracavitários (mais frequente nos pacientes acometidos por eventos cerebrovasculares).

Entre as variáveis de valor preditivo para eventos isquêmicos em pacientes chagásicos, citam-se: aneurismas apicais, insuficiência cardíaca, arritmia cardíaca, sexo feminino e hipertensão arterial (CAROD-ARTAL, 2006). A identificação de trombos intracavitários também prediz elevado risco de complicações embólicas. Além desses fatores, estudo prévio (NUNES *et al.*, 2009a) demonstrou que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo e o volume do átrio esquerdo constituem fatores de risco adicionais para evento isquêmico cerebral em pacientes com miocardiopatia chagásica.

Os aneurismas apicais representam lesão característica da miocardiopatia chagásica crônica. O conceito de lesão apical pode ser considerado de forma mais ampla, abrangendo alterações segmentares como a hipocinesia e a acinesia, ou de forma mais restrita, compreendendo apenas o aneurisma vorticilar (ACQUATELLA *et al.*, 2007). O mecanismo das alterações cardíacas que levam à formação da lesão apical não é bem esclarecido, provavelmente por sua natureza multifatorial. Algumas complicações de ocorrência frequente em pacientes chagásicos têm sido atribuídas à lesão apical. Esta pode se constituir em foco arritmogênico (LAMOURIER *et al.*, 1975) e estar associada a

eventos tromboembólicos (LARANJA *et al.*, 1956; NUNES; BARBOSA; ROCHA, 2005; NUNES *et al.*, 2004), além do potencial comprometimento da função sistólica ventricular. Destaca-se a grande importância da lesão apical como sede frequente de trombos, apresentando prevalência variável, dependendo do grau de disfunção ventricular (NUNES; BARBOSA; ROCHA, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 1983). A ecocardiografia bidimensional continua sendo o procedimento de escolha para detecção de trombo mural. Aparelhos de ecocardiografia mais modernos com vários recursos técnicos para melhor visualização do endocárdio ventricular possibilitam identificar, com mais acurácia, a lesão apical e trombos. A identificação de trombos intracavitários prediz risco elevado de complicações embólicas, influenciando a decisão terapêutica de anticoagulação.

Dessa forma, o presente estudo reforça a importância dos aneurismas apicais e dos trombos ventriculares esquerdos na etiopatogênese dos eventos cerebrovasculares isquêmicos em pacientes chagásicos.

6.5 Dados da ecografia vascular

6.5.1 Placas ateroscleróticas carotídeas

As comorbidades em pacientes chagásicos foi pesquisada por Alves *et al.* (2009), que avaliaram pacientes chagásicos com idade acima de 60 anos. O número médio de doenças concomitantes foi de $2,86 \pm 1,85$, sendo que 33% dos pacientes apresentavam quatro ou mais comorbidades. Os pacientes chagásicos idosos constituíram grupo populacional particularmente vulnerável e a associação com outras doenças crônicas degenerativas foi determinante de mais morbidade, sobretudo aquelas que comprometeram o sistema cardiovascular.

Tem-se descrito a ocorrência de lesões ateroscleróticas em pacientes chagásicos. Os eventos isquêmicos cerebrais nesse grupo de pacientes apresentaram etiologia aterotrombótica em 8,5% dos casos e estenoses carotídeas hemodinamicamente significativas foram observadas em 1,1% dos pacientes. Pequenas placas ateroscleróticas foram evidenciadas em um terço dos casos, provavelmente em associação a fatores de risco cardiovascular (CAROD-ARTAL *et al.*, 2005). De fato, no presente estudo evidenciaram-se placas ateroscleróticas em 39% dos casos e em 46% dos controles ($p=0,390$). Não houve

diferença entre os grupos em relação à distribuição e às características morfológicas das lesões. Nenhum paciente estudado teve AVC classificado como de etiologia aterosclerótica.

6.5.2 Espessura médio-intimal

A espessura médio-intimal é hoje reconhecida como marcador substituto de aterosclerose, ou seja, uma variável medida com facilidade técnica e precisão, com valor preditivo de eventos clínicos determinados pela doença. A medida é realizada com aparelhos de ultrassonografia de alta resolução, preferencialmente na artéria carótida comum, próximo da bifurcação carotídea. Valores aumentados da EMI indicam elevada probabilidade de desenvolver AVC ou infarto agudo do miocárdio. Em estudos epidemiológicos, a medida da EMI em indivíduos assintomáticos prediz futuros eventos cardiovasculares (POLAK, 2009).

Nesta pesquisa, comparamos valores da espessura médio-intimal medida ao longo de 1,0 cm nos segmentos distais das artérias carótidas comuns direita e esquerda em pacientes chagásicos com e sem eventos isquêmicos cerebrais prévios. A interpretação dos dados obtidos incluiu a determinação da idade vascular e o cálculo da diferença entre a idade vascular e a idade cronológica. Não foram vistas diferenças entre os grupos. Estes dados reafirmam o papel pouco relevante da etiologia aterosclerótica nos eventos cerebrais isquêmicos em pacientes chagásicos.

Após análise multivariada, a idade ($p < 0,001$) e a pressão arterial diastólica ($p = 0,030$) foram os únicos fatores independentes correlacionados à EMI. Os dados referentes à idade são concordantes com os da literatura, no sentido de que se trata, seguramente, do mais importante fator de risco associado à EMI (POLAK, 2009). Quanto à pressão arterial, deve-se considerar que não foram incluídos pacientes com hipertensão arterial nesta pesquisa. Existe correlação positiva entre a hipertensão arterial e a EMI. Níveis elevados de pressão arterial sistólica e, provavelmente, de pressão arterial diastólica se associam a aumento na EMI, embora não haja unanimidade entre os autores. A respeito da pressão arterial diastólica, há maior controvérsia, inclusive com evidências de relação negativa (KULLER *et al.*, 1998).

6.5.3 Avaliação quantitativa da rigidez arterial

Estudos experimentais demonstraram que a infecção pelo *T. cruzi* causa lesões inflamatórias em grandes artérias, comprometendo as camadas muscular e endotelial, além de aumentar a produção de Fator de Necrose Tumoral e interleucina O processo inflamatório compromete diversos tipos de células no sistema cardiovascular, incluindo os miócitos e fibroblastos cardíacos, células endoteliais e células musculares lisas vasculares. A infecção de células endoteliais determina ativação de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão vascular e do peptídeo vasoativo endotelina-1, cujo efeito primário nas células musculares lisas resulta em vasoconstrição e proliferação celular (RASSI, 1997; SUNNERMARK *et al.*, 1998). Hassan *et al.* (2006), com base em modelo experimental *in vitro* (artérias carótidas isoladas de camundongos infectados), investigaram as bases da vasculopatia associada à infecção pelo *T. cruzi* e demonstraram a persistência da ativação de mediadores químicos nas fases aguda e crônica e a resultante proliferação muscular lisa.

Com o propósito de identificação de componente aterosclerótico subclínico nos pacientes com de doença de Chagas acometidos por eventos isquêmicos cerebrais, foram avaliados variáveis funcionais relacionados às propriedades elásticas das artérias carótidas. A redução da elasticidade e o aumento da rigidez em artérias de grande e médio calibre constituem marcadores de alterações estruturais e funcionais parietais e se associam a fatores de risco cardiovascular e a eventos clínicos (LAURENT *et al.*, 2006).

Não evidenciamos diferenças entre os dois grupos avaliados em relação à variação de diâmetro, coeficiente de complacência e velocidade de onda de pulso arterial. Neste sentido, nossos resultados são comparáveis aos de Villacorta *et al.* (2006), que avaliaram, com métodos não invasivos, a distensibilidade das grandes artérias, através da medida de VOP carótida-femoral, e não comprovaram modificações em pacientes chagásicos (forma indeterminada, forma cardíaca sem disfunção ventricular e forma cardíaca com disfunção ventricular), comparando-os a indivíduos saudáveis. Os autores concluíram que as propriedades elásticas das grandes artérias não são alteradas pela doença de Chagas, independentemente das manifestações clínicas presentes.

A medida da rigidez arterial local utilizando a ultrassonografia vascular com sistema *echotracking* representa método propedêutico validado e recomendado na literatura. Laurent *et al.* (2006) publicaram documento de consenso acerca das aplicações práticas e metodologia de avaliação e se posicionam favoravelmente às medidas de rigidez locais. Devido ao comportamento heterogêneo das artérias centrais e periféricas em relação às propriedades elásticas, o emprego de pressão arterial braquial é considerado inadequado para a avaliação das pressões em artérias centrais.

Utilizamos em nosso estudo, *software* que permitiu a obtenção de parâmetros locais para avaliação da rigidez arterial carotídea. Neste sentido, foram calculadas as pressões arteriais locais, marcadores substitutos de rigidez arterial. Evidenciaram-se valores das pressões arteriais locais diferentes entre os grupos de casos e controles, sendo mais elevados entre os pacientes com eventos isquêmicos cerebrovasculares. A diferença foi obtida tanto nas pressões arteriais sistólicas (PAS) como nas pressões arteriais diastólicas (PAD), calculadas para as artérias carótidas comuns direita e esquerda.

Entre os fatores de risco cardiovascular que poderiam modificar os parâmetros de avaliação das propriedades elásticas das artérias, os mais importantes são a idade dos pacientes e a pressão arterial. Em nosso estudo, a pressão arterial diastólica braquial diferiu entre os dois grupos, sendo mais elevada nos casos. Por outro lado, a comparação da pressão arterial sistólica braquial, entre os dois grupos, não mostrou diferença significativa. A diferença nos valores da pressão arterial diastólica entre os dois grupos pode explicar, parcialmente, a diferença entre as pressões locais diastólicas carotídeas aqui encontradas.

O aumento na rigidez arterial pode aumentar o risco de AVC por meio de vários mecanismos, sobretudo relacionados à progressão e/ou instabilização das lesões ateroscleróticas (aterosclerose de grandes artérias – classificação etiológica TOAST), entre os quais se citam elevação na pressão arterial central, determinante de remodelamento de artérias intra e extracranianas, desenvolvimento de placas e predisposição à ruptura das mesmas. Outro mecanismo etiopatogênico proposto é a acentuação de doença obstrutiva microvascular cerebral, potencialmente determinante de infartos lacunares (TSIVGOULIS *et al.*, 2006).

Na doença de Chagas, a etiologia cardioembólica é responsável pela maior parte dos eventos isquêmicos cerebrais, correspondendo a 89% dos casos, nesta pesquisa. Em recente publicação a respeito da associação de rigidez arterial com os diferentes subtipos de AVC, segundo a classificação etiológica TOAST, Tuttolomondo *et al.* (2010) enfatizaram correlação positiva entre os parâmetros de avaliação das propriedades elásticas analisadas (VOP e *augmentation index*) e o índice de massa corporal, idade, pressão arterial média, história de AVC prévio e placas carotídeas em pacientes com AVC cardioembólico. No entanto, as alterações mais importantes na rigidez arterial foram observadas nos pacientes classificados como infartos determinados por oclusão de pequenas artérias (infartos lacunares), provavelmente devido à significativa frequência de hipertensão arterial e diabetes *mellitus* nesse subtipo de AVC.

A tentativa de explicar o aumento das pressões locais nos pacientes com eventos isquêmicos cerebrais enfrenta problemas conceituais e metodológicos. Os fatores determinantes do aumento da rigidez arterial não são completamente conhecidos e, provavelmente, compreendem alterações estruturais e funcionais, entre as quais a disfunção endotelial, estresse oxidativo, inflamação, aterosclerose e calcificação parietal. O AVC isquêmico é uma condição heterogênea em termos de etiologia, apresentação clínica e mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Além disso, mecanismos particulares de autorregulação da circulação cerebral atuam de maneira diversa nas fases agudas e crônicas da doença cerebrovascular (TUTTOLOMONDO *et al.*, 2010).

Entre as condições clínicas associadas a aumento da rigidez arterial, são citadas as vasculites sistêmicas e as doenças autoimunes. Hipótese a ser testada seria o eventual papel do componente inflamatório vascular, descrito em estudos experimentais, nas propriedades elásticas locais arteriais. Não se pode descartar a possibilidade de vasculite sistêmica determinada pela doença de Chagas apresentar mais gravidade no grupo de casos em relação aos controles e ser potencialmente relevante na etiopatogênese dos AVCs classificados como síndromes lacunares (oclusão de pequenas artérias - classificação etiológica TOAST), que corresponderam a 11% no presente estudo. Entretanto, nem a participação direta do *T. cruzi* nem processos inflamatórios nas paredes arteriais foram relatados em pacientes chagásicos acometidos por eventos cerebrovasculares (CAROD-ARTAL; GASCON, 2010).

Algumas limitações do presente estudo, devem ser mencionadas, como a inclusão de pacientes com função sistólica variando de normal a gravemente reduzida. Embora não se tenham encontrado diferenças entre os grupos em relação à fração de ejeção medida por meio da ecocardiografia, as complexas relações entre a disfunção miocárdica e as propriedades elásticas arteriais podem ter influenciado os resultados. Outro aspecto a enfatizar é que medicamentos que potencialmente interferem nos parâmetros de elasticidade arterial estavam sendo usados pelos pacientes e não foram suspensos por motivos éticos. Não se observou, entretanto, diferença significativa entre os dois grupos em relação à terapêutica farmacológica utilizada.

7 CONCLUSÕES

- A aterosclerose não desempenhou papel significativo na etiopatogênese de eventos isquêmicos cerebrais, em nosso estudo. A presença de placas ateroscleróticas e de estenoses carotídeas não diferiram em pacientes chagásicos acometidos por eventos isquêmicos cerebrais em relação aos controles.
- Um dos marcadores empregados para avaliação da rigidez arterial carotídea foram diferentes entre os pacientes chagásicos acometidos por eventos isquêmicos cerebrovasculares, quando comparados a um grupo-controle com características demográficas e clínicas semelhantes, porém sem eventos cerebrovasculares. A espessura médio-intimal carotídea foi semelhante entre os grupos.
- O cardioembolismo representou o principal mecanismo etiopatogênico dos eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos.
- Os pacientes chagásicos com eventos isquêmicos cerebrais são relativamente jovens, com predomínio do sexo masculino e com baixa prevalência de fatores de risco cardiovasculares.
- As alterações eletrocardiográficas foram frequentes na população estudada, porém sem diferença entre os grupos. Achados ecocardiográficos de aneurisma apical do ventrículo esquerdo e trombo intracavitário se associaram à ocorrência de eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos.

REFERÊNCIAS

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR. **Norma Brasileira. 10.520** Informação e documentação: citações em documentos - apresentação [S.l.], 2002a.

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR. **Norma Brasileira. 6023** Informação e documentação: citações em documentos - elaboração, 2002b.

ABNT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14.724** Informação e documentação: trabalhos acadêmicos - apresentação [S.l.], 2005.

ACQUATELLA, H. Echocardiography in Chagas heart disease. **Circulation**, v. 115, p. 1124-1131, 2007.

ADAMS JR., 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, p. 35-41, 1993.

ALVES, M.R.A. *et al.* Chagas' disease and ageing: the coexistence of other chronic diseases with Chagas' disease in elderly patients. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 42, p. 622-628, 2009.

AMARENCO, P. *et al.* New approach to stroke subtyping: The A-S-C-O- (phenotypic) classification of stroke. **Cerebrovasc Dis**, v. 27, p. 502-508, 2009.

ANDRADE, Z. **A patologia da doença de Chagas**. Disponível em: www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=93). Acesso em: janeiro de 2011.

ARTEAGA-FERNANDEZ, E. *et al.* Trombose cardíaca e embolia em pacientes falecidos de cardiopatia chagásica crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 52, p. 189-92, 1989.

BAMFORD, J. *et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction **Lancet**, v. 22, n. 337, p. 1521-6, 1991.

BARBOSA, F.B.L. **Lesão apical e arritmogenicidade na cardiopatia chagásica crônica**. Tese [Mestrado] - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. 79 p.

BARBOSA, M.M. *et al.* N-terminal proBNP levels in patients with Chagas disease: a marker of systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle. **Eur J Echocardiogr**, v. 8, n. 3, p. 204-12, Jun. 2007.

BARROS, M.V.L. *et al.* Diastolic function in Chagas' disease: an echo and tissue doppler imaging study. **Eur J Echocardiography**, v. 5, p. 182-188, 2004.

- BENETOS, A. *et al.* Arterial alterations with ageing and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. **Arterioscler Thromb**, v. 13, p. 90-97, 1993.
- BERRUTTI, P. Anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. **Anales de La ClinMed**, v. 4, p. 523-32, 1944.
- BOCCHI, E.A. *et al.* Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. **Heart**, v. 95, p. 181-9, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Uma análise da mortalidade no Brasil e regiões**. 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/saude>. Acesso em janeiro de 2011.
- BRAZILIAN CONSENSUS ON CHAGAS DISEASE. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 38, suppl 3, p. 7-29, 2005.
- CAMPORESE, G. *et al.* Spontaneous recanalization of internal carotid artery occlusion evaluated with color flow imaging and contrast arteriography. **Int Angiol**, v. 22, p. 64-71, 2003.
- CAROD-ARTAL, F.J. Enfermedad de Chagas e ictus. **Neurologia**, v. 21, p. 3, 135-149, 2006.
- CAROD-ARTAL, F.J. *et al.* American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 74, n. 4, p. 516-8, Apr. 2003.
- CAROD-ARTAL, F.J. *et al.* Cardioembolic stroke and ischemic small bowel infarction in a Chagas' disease patient. **Eur J Neurol**, v. 14, n. 5, p. e8, May 2007.
- 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, May 2005.
- CAROD-ARTAL, F.J. *et al.* "Top-of-the basilar" syndrome and Chagas' disease. **Rev Neurol**, v. 16-31;35, n. 4, p. 337-41, 2002.
- CAROD-ARTAL, F.J.; GASCON J.. Chagas disease and stroke. **Lancet Neurol**, v. 10, n. 9, p. 533-42, 2010.
- CAROD-ARTAL, F.J.; MELO, M.; VARGAS, A.P. Stroke of cardioembolic origin in Chagas disease. **Rev Neurol**, v. 16-31;33, n. 4, p. 311-5, Aug. 2001.
- CASTAGNINO, H.E. *et al.* Miocardiopatia emboligena en la enfermedad de Chagas. **Medicina**, v. 38, p. 35-9, 1978.
- CASTRO, S.C. *et al.* Cerebrovascular disorders in Uberlandia: II. Epidemiology and clinic medicine. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 44, n. 2, p. 139-144, Jun. 1986.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem: resumo geral dos estudos etiológicos e clínicos. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 3, p. 219-75, 1911.

CHAGAS, C. Processos patojenicos da tripanozomiase americana. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 8, n. 2, p. 3-35, 1916.

COLON, G.; DEVEIKIS, J.P.; DICKINSON, L.D. Revascularization of occluded internal carotid arteries by hypertrophied vasa vasorum: report of four cases. **Neurosurgery**, v. 45, p. 634-637, 1979.

DIAS, J.C.P. **Doença de Chagas em Bambuí, Minas Gerais, Brasil**: estudo clínico-epidemiológico a partir da fase aguda, entre 1940 e 1982. Tese [Doutorado] - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, 1982.

DIAS, J.C.P. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease A clinical epidemiological review. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 22, n. 3, p. 147-56, Jul.-Sep., 1989.

DIAS, J.C.P. The treatment of Chagas disease (South American trypanosomiasis). **Ann Int Med**, v. 144, n. 10, p. 772-4, May 2006.

EBRAHIM, S. *et al.* Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. **Stroke**, v. 30, p. 841-850, 1999.

EPSTEIN, F.H. Atherosclerosis – An inflammatory disease. **N Eng J Med**, v. 14;340, n. 2, p. 115-126, Jan. 1999.

ESPINOSA, R.A. *et al.* Prognostic indicators of chronic chagasic cardiopathy. **Int J Cardiol**, v. 30, p. 195-202, 1991.

FREIRE, C.M.V. *et al.* Comparison between automated and manual measurements of carotid intima-media thickness in clinical practice. **Vasc Health Risk Managem**, v. 5, p. 1-7, 2009.

FYRENIUS, A. *et al.* Three dimensional flow in the human left atrium. **Heart**, v. 86, n. 4, p. 448-55, Oct. 2001.

GARZON, S.A.; LORGA, A.M.; NICOLAU, J.C. Eletrocardiografia na cardiopatia chagásica. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 4, n. 2, p. 133-43, 1994.

GEPNER, A.D. *et al.* Use of carotid intima-media thickness and "vascular age" to modify cardiovascular risk prediction. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 19, p. 1170-1174, 2006.

GEROULAKOS, G. *et al.* Ultrasonic carotid artery plaque structure and the risk of cerebral infarction on computed tomography. **J Vasc Surg**, v. 20, p. 263-266, 1994.

GODIA, E.C. *et al.* Carotid artery distensibility: A reliability study. **J Ultrasound Med**, v. 26, p. 1157-1165, 2007.

GOLDMAN, M.E. *et al.* Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). **J Am Soc Echocardiogr**, v. 12, n. 12, p. 1080-7, Dec. 1999.

GRANT, E.G. *et al.* Carotid artery stenosis: gray-scale and doppler US diagnosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference. **Radiology**, v. 229, p. 340-346, 2003.

GRANZOTTI, J. *et al.* Contribuição ao estudo do aneurisma de ponta na cardiopatia chagásica crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 27, n. 5, p. 477-87, 1974.

GUHL, F.; LAZDINS-HELDS, J.K. Grupo de trabajo científico sobre la enfermedad de Chagas. *In: Diseases W-SPfRaTiT* (editor). Buenos Aires: WHO; 2007.

HANDA, N. *et al.* Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. **Stroke**, v. 21, p. 1567-1572, 1990.

HASSAN, G.S. *et al.* *Trypanosoma cruzi* infection induces proliferation of vascular smooth muscle cells. **Infec Imunn**, v. 74, p. 152-159, 2006.

HIGUCHI, M.D. *et al.* Association of an increase in CD8+ T cells with the presence of *Trypanosoma cruzi* antigens in chronic, human, chagasic myocarditis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 56, n. 5, p. 485-9, May 1997.

HIGUCHI, Y. *et al.* The small GTP-binding protein Rac1 induces cardiac myocyte hypertrophy through the activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 and nuclear factor-kappa B. **J Biol Chem**, v. 6, n. 23, p. 20770-20777, Jun. 2003.

HOWARD, G. *et al.* Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. **Stroke**, v. 24, p. 1297-304, 1993.

IANNI, B.M. *et al.* Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol**, v. 71, n. 1, p. 21-24, 1998

KLONARIS, C. *et al.* Late spontaneous recanalization of acute internal carotid artery occlusion. **J Vasc Surg**, v. 43, p. 844-847, 2006.

KOPEL, L.; LAGE, S.G. Avaliação das propriedades elásticas arteriais utilizando a ultrassonografia de alta resolução vascular em indivíduos normais. **Radiol Bras**, v. 28, p. 131-135, 1995.

KULLER, L. *et al.* Differences in prevalence of and risk factors for subclinical vascular diseases among black and white participants in the Cardiovascular Health Study. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 18, p. 283-293, 1998.

LAGE, S.G. *et al.* Carotid artery compliance in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. **Am J Cardiol**, v. 74, p. 691-695, 1994.

LAGE, S.G. *et al.* Angiotensin II contributes to arterial compliance in congestive heart failure. **Am J Physiol - Heart Circ Physiol**, v. 283, p.H1424-H1429, 2002.

- LAMOURIER, E.N. *et al.* Aneurysmectomy as the treatment for refractory tachycardias in patients with ventricular arrhythmias of chagasic etiology. **Arq Bras Cardiol**, v. 28, n. 5, p. 549-55, Oct. 1975.
- LANG, R.M. *et al.* Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society Of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, p. 1440-1463, 2005.
- LARANJA, F.S. *et al.* Chagas' disease; a clinical, epidemiologic, and pathologic study. **Circulation**, v. 14, n. 6, p. 1035-60, dez. 1956.
- LAURENT, S. *et al.* Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. **Hypertension**, v. 23, p. 878-883, 1994.
- LAURENT, S. *et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. **Eur Heart J**, v. 27, p. 2588-2605, 2006.
- LEON, J.S.; ENGMAN, D.M. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. **Front Biosci**, v. 8, p. 315-322, 2003.
- LINDLEY, R.I. *et al.* Can simple questions assess outcome after stroke? **Cerebrovasc Dis**, v. 4, p. 314-324, 1994.
- LOPES, N.M. *et al.* Correlation between bidimensional echocardiography and left cineventriculographic findings in the apical lesion of the left ventricle in chronic chagas' cardiopathy. **Arq Bras Cardiol**, v. 46, n. 2, p. 105-113, Feb. 1986.
- MADY, C. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, v. 90, n. 6, p. 3098-3102, Dec. 1994.
- MAGOTTEAUX, P. *et al.* Evaluation des plaques carotidiennes. **J d'Echogr Méd Sport**, v. 20, p. 141-143, 1999.
- MAGUIRE, J.H. Chagas' disease - can we stop the deaths? **N Eng J Med**, v. 24;355, n. 8, p. 760-761, Aug. 2006.
- MAGUIRE, J.H. *et al.* Cardiac morbidity and mortality due to Chagas' disease: prospective electrocardiographic study of a Brazilian community. **Circulation**, v. 75, p. 1140-1145, 1987.
- MAHONEY, F.L.; BARTHEL, D. Functional evaluations The Barthel Index. **Maryland Stated Med J**, v. 14, p. 61-65, 1965.
- MARIN-NETO, J.A. *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, v. 6;115, n. 9, p. 1109-23, Mar. 2007.

MARKWALDER, T.M.; STARRETT, R.W.; MUMENTHALER, M. Spontaneous bilateral recanalization in bilateral internal carotid artery occlusion. **Stroke**, v. 11, p. 95-98, 1980.

MELTZER, R.S.; VISSER, C.A.; FUSTER, V. Intracardiac thrombi and systemic embolization. **Ann Intern Med**, v. 104, p. 689-698, 1986.

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, suppl. 1, p. 17-30, 2009.

MORRIS, S.A. *et al.* Pathophysiological insights into the cardiomyopathy of Chagas' disease. **Circulation**, v. 82, p. 1900-1999, 1990.

NAGAI, Y.; KITAGAWA, K.; MATSUMOTO, M. Implication of earlier carotid atherosclerosis for stroke and its subtypes. **Prev Cardiol**, v. 6, n. 2, p. 99-103, 2003.

NICOLAIDES, K.H. *et al.* Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. **Int Angiology**, v. 14, p. 21-23, 1995.

NUNES, M.C.P.; BARBOSA, M.M.; ROCHA, M.O.C. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 18, n. 7, p. 761-7, jul. 2005.

NUNES, M.C.P. **Estudo de marcadores prognósticos clínicos e doppler ecocardiográficos em pacientes com miocardiopatia dilatada chagásica.** Tese (Doutorado). Belo Horizonte, Minas Gerais. Faculdade de Medicina da UFMG, 2003.

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

NUNES, M.C.P. *et al.* Left atrial volume provides independent prognostic value in patients with chagas cardiomyopathy. **Am Soc Echocardiogr**, v. 22, p. 82-8, 2009b.

NUNES, M.C.P. *et al.* Morphofunctional characteristics of the right ventricle in chagas' dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 94, n. 1, p. 79-85, mar. 2004.

NUNES M.C.P. *et al.* Right ventricular dysfunction is an independent predictor of survival in patients with dilated chronic Chagas cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, v. 127, p. 372-9, 2008.

NUSSENZWEIG, I. *et al.* - Acidentes vasculares cerebrais embólicos na cardiopatia chagásica crônica. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 11, p. 307-402, 1953.

OBEL, O.A. *et al.* Effects of ventricular rate and regularity on the velocity and magnitude of left atrial appendage flow in atrial fibrillation. **Heart**, v. 91, n. 6, p. 764-8, Jun. 2005.

O'LEARY, D.H. *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. **N Eng J Med**, v. 340, n. 1, p. 14-22, Jan 1999.

OLIVEIRA, F.A. *et al.* Doenças infecciosas como causas de morte em idosos autopsiados. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 37, p. 33-36, 2004.

OLIVEIRA, F.A.; REIS, M.A.; TEIXEIRA, P.A. A cardiopatia chagásica em idosos necropsiados. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 34, p. 161-162, 2001.

OLIVEIRA-FILHO, J. *et al.* Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke*, v. 36, n. 9, p. 2015-7, Sep. 2005.

OLIVEIRA, J.S.M. *et al.* Apical aneurysm of Chagas's heart disease. *Br Heart J*, v. 46, n. 4, p.432-7, out. 1981.

OLIVEIRA, J.S.M. *et al.* Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas'Heart disease. *Am J Cardiol*, v. 52, p. 147-51, 1983.

OMAE, T. *et al.* Reopening phenomenon in cardioembolic stroke observed by duplex carotid ultrasonography. Case reports. *Angiology*, v. 45, p. 301-309, 1994.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, v. 26, Suppl 1, p. S5-20, Jan. 2003.

PAIXÃO, L.C. *et al.* Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke*, v. 40, p. 3691-3694, 2009.

PETKOVA, S.B. *et al.* The role of endothelin in the pathogenesis of Chagas' disease. *Int J Parasitol*, v. 31, p. 499-511, 2001.

POLAK, J. Carotid intima-media thickness; an early marker of cardiovascular disease. *Ultrasound Quarterly*, v. 25, p. 55-61, 2009.

RASSI, A.M. Microvascular changes as a cause of chronic cardiomyopathy in Chagas' disease. *Am Heart J*, v. 120, p. 233-236, 1990.

RASSI JR., A.; RASSI, S.G.; RASSI, A.M. Morte súbita na doença de Chagas, *Arq Bras Cardiol*, v. 76, p. 75-85, 2001.

RASSI JR., A.; RASSI, S.G.; RASSI, A.M. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. *Circulation*, v. 115, p. 1101-8, 2007.

RASSI, M.A. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection in rats: scanning and transmission electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg*, v. 57, p. 321-327, 1997.

RIBEIRO, A.L.; ROCHA, M.O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis. *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 31, n. 3, p. 301-14, May-Jun. 1998.

ROCHA, M.O., NUNES, M.C.P., RIBEIRO, A.L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 104 Suppl 1:159-66., 2009.

ROCHA, M.O.; RIBEIRO, A.L.; MACHADO, F.S. Avaliação ergométrica da capacidade laborativa em pacientes chagásicos com bloqueio completo do ramo direito e hemibloqueio anterior esquerdo. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 31, supl. III, p. 37-41, 1998.

ROCHA, M.O.; RIBEIRO, A.L.; TEIXEIRA, M.M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front Biosci**, v. 1, n. 8, p. e44-54, Jan. 2003.

ROCHA, M.O.; TEIXEIRA, M.M.; RIBEIRO, A.L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 5, n. 4, p. 727-43, Aug. 2007.

SAES, G.F. *et al.* Recanalização espontânea tardia de carótida interna: relato de caso. **J Vasc Bras**, v. 6, p. 280-283, 2007.

SALLES, G.F. *et al.* T-wave axis deviation as an independent predictor of mortality in chronic Chagas' disease. **Am J Cardiol**, v. 293, n. 9, p. 1136-40, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO/ SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arq Bras Cardiol**, v. 95, n. 1, Supl. 1, p. 1-51, 2010.

STEIN, J.H. Carotid intima-media thickness and vascular age: You're only as old as your arteries look. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 17, p. 686-689, 2004.

STEIN, J.H. *et al.* Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease risk: A Consensus Statement from The American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. **J Am Soc Echocardiogr**, v. 21, p. 93-112, 2008.

STEIN, J.H. *et al.* Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. **Clin Cardiol**, v. 27, p. 388-392, 2004.

SUNNERMARK, D. Cellular and cytokine characterization of vascular inflammation in CBA/J mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. **Scand J Immunol**, v. 48, p. 480-484, 1998.

TANAKA, H. *et al.* Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, v. 21, p. 82-87, 2001.

TARDY, Y. *et al.* Non-invasive estimate of the mechanical properties of peripheral arteries from ultrasonic and photoplethysmographic measurements. **Clin Phys Physiol Meas**, v. 12, p. 39-54, 1991.

TARLETON, R.L. Chagas disease: a role for autoimmunity? **Trends Parasitol**, v. 19, p. 447-451, 2003.

TEICHHOLZ, L.E. *et al.* Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. **Am J Cardiol**, v. 37, p. 7-11, 1976.

TEIXEIRA, A.R.L. Autoimmune mechanism in Chagas' disease. *In: AMERICAN TRYPANOSOMIASIS RESEARCH*. Pan Am Hlth Org Sci Publ, v. 318, p. 98-108, 1975.

TOUBOUL, P.J. *et al.* Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Étude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GÉNIC) case-control study. The GÉNIC Investigators. **Circulation**, v. 102, p. 313-318, 2000.

TOUBOUL, P.J. *et al.* Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). **Cerebrovasc Dis**, p. 75-80, 2007.

TRABUCO, C.C. *et al.* Successful thrombolysis in cardioembolic stroke from Chagas disease. **Neurology**, v. 11, n. 64(1), p. 170-171, Jan. 2005.

TSIVGOULIS, G. *et al.* Common carotid arterial stiffness and the risk of ischaemic stroke. **Eur J Neurol**, v. 13, p. 475-481.

TUTTOLOMONDO, A. *et al.* Arterial stiffness indexes in acute ischemic stroke: Relationship with stroke subtype. **Atherosclerosis**, v. 211, p. 187-194, 2010.

VERLATO, F. *et al.* Clinical outcome of patients with internal carotid artery occlusion: a prospective study. **J Vasc Surg**, v. 32, p. 293-298, 2000.

VILLACORTA, H. *et al.* Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. **J Neg Res BioMedicine**, v. 5, p. 9. Disponível em: <http://www.jnrbm.com/content/5/1/9>. Acesso em; janeiro de 2011.

WADA, T. *et al.* Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. **Arterioscler Thromb**, v. 14, p. 479-482, 1994.

YASAKA, M. *et al.* Ultrasonic evaluation of the site of carotid axis occlusion in patients with acute cardioembolic stroke. **Stroke**, v. 23, p. 420-422, 1992.

ANEXOS E APÊNDICES



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **JOSÉ OLÍMPIO DIAS JUNIOR**, nº de registro 2009662681. Às nove horas do dia vinte e oito do mês de fevereiro de dois mil e onze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **“AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE PACIENTES CHAGÁSICOS ACOMETIDOS POR EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS”**, requisito final para a obtenção do grau de mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, a Presidente da Comissão, Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes /Orientadora	Intituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovação</u>
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha/Coorientador	Intituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Liliane Kopel	Intituição: USP	Indicação: <u>Aprovado</u>
Prof. Antonio Lúcio Teixeira Junior	Intituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pels Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2011.

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes _____

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha _____

Profa. Liliane Kopel _____

Prof. Antonio Lúcio Teixeira Junior _____

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior/Coordenador _____

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr.
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical - UFMG

CONFERE COM O ORIGINAL
Centro de Pós-Graduação



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Maria do Carmo Pereira Nunes, Manoel Otávio da Costa Rocha, Liliane Kopel e Antônio Lúcio Teixeira Júnior, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE PACIENTES CHAGÁSICOS ACOMETIDOS POR EVENTOS ISQUÊMICOS CEREBRAIS”** apresentada pelo mestrando **JOSÉ OLÍMPIO DIAS JUNIOR**, para obtenção do título de Mestre em Medicina, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 28 de fevereiro de 2011.

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Orientadora

Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Coorientador

Profa. Liliane Kopel

Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA (CCC)

Grupo clínico	Características
<i>Forma Indeterminada</i>	Assintomático, sem alterações ao exame físico, ECG, Rx de tórax, esofagograma ou enema opaco. Nenhuma alteração ou por técnicas mais sensíveis como ecocardiograma, teste ergométrico ou <i>holter</i> .
<i>CCC 1</i>	Assintomático e sem alteração ao exame físico, ECG, Rx de tórax, esofagograma e enema opaco. Exames mais sensíveis podem detectar anormalidade de variável gravidade.
<i>CCC 2</i>	Assintomático ou em classe funcional NYHA I, sem cardiomegalia, mas alterações menores ao ECG, tais como baixa voltagem, bloqueio divisional do ramo esquerdo, alterações inespecíficas do ST e onda T.
<i>CCC3</i>	Ausentes manifestações de ICC ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com consideráveis alterações ao ECG: bloqueio completo do ramo direito, arritmias ventriculares uniformes.
<i>CCC 4</i>	Semelhante ao anterior, todavia, as alterações ao ECG são mais importantes, como: bloqueio completo do ramo direito associado ou não ao hemibloqueio anterior esquerdo, bloqueio completo do ramo esquerdo, onda T invertida mais difusamente, bloqueio átrio-ventricular de segundo grau (Mobitz tipo 2) ou total.
<i>CCC 5</i>	Pacientes com manifestações clínicas e radiológicas e, especialmente, com sinais ecocardiográficos de dilatação cardíaca com ou sem insuficiência cardíaca.

CCC – Cardiopatia Chagásica crônica;
 ECG: eletrocardiograma;
 ECO: ecocardiograma;
 NYHA: *New York Heart Association*.

Adaptado de Rocha, Ribeiro e Teixeira (2003).

ANEXO B - CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DOS ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS DE TOAST*

Subtipo	Características
<i>Aterosclerose das grandes artérias</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clínica: alteração cortical cerebral ou cerebelar 2. Imagem: TC/RM - infarto cortical, cerebelar, tronco cerebral ou subcortical >15 mm 3. Exames: ecografia vascular ou arteriografia mostrando estenose superior a 50% ou oclusão em artéria intra ou extracraniana <p>Obs: excluída fonte cardíaca embólica; exames hematológicos sem alterações.</p>
<i>Infarto cardioembólico</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clínica: alteração cortical cerebral ou cerebelar 2. Imagem: TC/RM - infarto cortical, cerebelar, tronco cerebral ou subcortical >15 mm 3. Exames: demonstram fonte cardíaca embólica <p>Obs: ecografia vascular ou arteriografia excluem estenose superior a 50% ou oclusão arterial; exames hematológicos sem alterações.</p>
<i>Oclusão de pequenas artérias</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clínica: síndrome lacunar sem evidência de alteração cerebral cortical 2. Imagem: TC/RM - normal ou infarto hemisférico subcortical ou tronco cerebral <1 5mm 3. Exames: sem fonte cardíaca embólica. <p>Obs: ecografia vascular ou arteriografia excluem estenose superior a 50% ou oclusão arterial; exames hematológicos sem alterações.</p>
<i>Outra etiologia determinada</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clínica: alteração cerebral cortical, cerebelar ou síndrome lacunar 2. Imagem: qualquer tipo de imagem de infarto na TC/RM 3. Exames: sem fonte cardíaca embólica. <p>Obs: ecografia vascular ou arteriografia excluem estenose superior a 50% ou oclusão arterial</p> <p>Outros exames devem demonstrar a etiologia. Exemplo: vasculopatia não aterosclerótica; estados de hipercoagulabilidade.</p>
<i>Etiologia indeterminada</i>	Após investigação não se determina a causa.

TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonância Nuclear Magnética

Adaptado de Adams *et al.* (1993).

ANEXO C - CLASSIFICAÇÃO TOAST* DAS CONDIÇÕES DE ALTO E MÉDIO RISCO PARA DETERMINAÇÃO DE EVENTOS CARDIOEMBÓLICOS

Risco	Condições
<i>Alto risco</i>	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
<i>Médio risco</i>	Prolapso valvar mitral Calcificação do anel mitral Estenose mitral sem fibrilação atrial Contraste ecogênico espontâneo no átrio esquerdo Aneurisma do septo interatrial Forame oval permeável <i>Flutter</i> atrial Fibrilação atrial isolada Prótese valvar mecânica Endocardite trombótica não bacteriana Insuficiência cardíaca congestiva Hipocinesia segmentar do ventrículo esquerdo Infarto do miocárdio recente (> 4 semanas < 6 meses)

TOAST: *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonância Nuclear Magnética

Adaptado de Adams *et al.* (1993).

ANEXO D - CLASSIFICAÇÃO SINDRÔMICA DOS ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS DE OXFORDSHIRE

Subtipo	Características
<i>Infarto da circulação anterior total</i>	Paciente apresenta as três características 1. Déficit unilateral motor (face, braço e perna) 2. Disfunção cortical superior (afasia, apraxia, agnosia, negligência, anosognosia) 3. Hemianopsia homônima
<i>Infarto da circulação anterior parcial</i>	Paciente apresenta até duas das características 1. Déficit motor ou sensitivo unilateral 2. Hemianopsia ipsilateral ou disfunção cortical superior 3. <input type="checkbox"/> Disfunção cortical superior isolada ou déficit sensitivo e/ou motor de braço ou face
<i>Infarto da circulação posterior</i>	Paciente apresenta uma ou mais das características 1. Sinais motores ou sensitivos bilaterais (exclui compressão da ponte por grandes lesões supratentoriais) 2. Sinais cerebelares (exclui hemiparesia atáxica)
<i>Infartos lacunares</i>	Déficit motor puro OU Déficit sensitivo puro OU Hemiparesia atáxica OU Déficit motor-sensitivo na ausência de disfunção cerebral superior ou defeito visual

Adaptado de Bamford *et al.* (1991).

ANEXO E - ESCALA DE BARTHEL MODIFICADA PARA AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DO GRAU DE INDEPENDÊNCIA PESSOAL

Nome: _____ D.N. ___/___/___ HD: _____

CATEGORIA 1: HIGIENE PESSOAL

1. O paciente é incapaz de realizar higiene pessoal, sendo dependente em todos os aspectos.
2. Paciente necessita de assistência em todos os passos da higiene pessoal.
3. Alguma assistência é necessária em um ou mais passos da higiene pessoal.
4. Paciente é capaz de conduzir a própria higiene, mas requer mínima assistência antes e/ou após a tarefa.
5. Paciente pode lavar as mãos e face, limpar os dentes e barbear, pentear ou maquiar-se.

CATEGORIA 2: BANHO

1. Totalmente dependente para banhar-se.
2. Requer assistência em todos os aspectos do banho.
3. Requer assistência para transferir-se, lavar-se e/ou secar-se; incluindo a inabilidade em completar a tarefa pela condição ou doença.
4. Requer supervisão por segurança no ajuste da temperatura da água ou na transferência.
5. O paciente deve ser capaz de realizar todas as etapas do banho, mesmo que necessite de equipamentos, mas não necessita que alguém esteja presente.

CATEGORIA 3: ALIMENTAÇÃO

1. Dependente em todos os aspectos e necessita ser alimentado.
2. Pode manipular os utensílios para comer, usualmente a colher, porém necessita de assistência constante durante a refeição.
3. Capaz de comer com supervisão. Requer assistência em tarefas associadas, como colocar leite e açúcar no chá, adicionar sal e pimenta, passar manteiga, virar o prato ou montar a mesa.
4. Independência para se alimentar num prato previamente montado, sendo a assistência necessária para, por exemplo, cortar carne, abrir garrafa ou frasco. Não é necessária a presença de outra pessoa.
5. O paciente pode se alimentar de um prato ou bandeja quando alguém coloca os alimentos ao seu alcance. Mesmo tendo necessidade de algum equipamento de apoio, é capaz de cortar carne, servir-se de temperos, passar manteiga, etc.

CATEGORIA 4: TOALETE

1. Totalmente dependente no uso do vaso sanitário.
2. Necessita de assistência no uso do vaso sanitário.
3. Pode necessitar de assistência para se despir ou vestir, para transferir-se para o vaso sanitário ou para lavar as mãos.
4. Por razões de segurança, pode necessitar de supervisão no uso do sanitário. Um penico pode ser usado à noite, mas será necessária assistência para seu esvaziamento ou limpeza.
5. O paciente é capaz de se dirigir e sair do sanitário, vestir-se ou despir-se, cuida-se para não se sujar e pode utilizar papel higiênico sem necessidade de ajuda. Caso necessário, ele pode utilizar comadre ou penico, mas deve ser capaz de os esvaziar e limpar.

CATEGORIA 5: SUBIR ESCADAS

1. O paciente é incapaz de subir escadas.
2. Requer assistência em todos os aspectos relacionados a subir escadas, incluindo assistência com os dispositivos auxiliares.
3. O paciente é capaz de subir e descer, porém não consegue carregar os dispositivos, necessitando de supervisão e assistência.
4. Geralmente, não necessita de assistência. Em alguns momentos, requer supervisão por segurança.
5. O paciente é capaz de subir e descer, com segurança, um lance de escadas sem supervisão ou assistência, mesmo quando utiliza os dispositivos.

CATEGORIA 6: VESTUÁRIO

1. O paciente é dependente em todos os aspectos do vestir e incapaz de participar das atividades.
2. O paciente é capaz de ter algum grau de participação, mas é dependente em todos os aspectos relacionados ao vestuário.
3. Necessita de assistência para se vestir ou se despir.
4. Necessita de assistência mínima para abotoar, prender o *soutien*, fechar o zíper, amarrar sapatos, etc.
5. O paciente é capaz de vestir-se, despir-se, amarrar os sapatos, abotoar e colocar colete ou órtese, caso eles sejam prescritos.

CATEGORIA 7: CONTROLE ESFINCTERIANO (BEXIGA)

1. O paciente apresenta incontinência urinária.
2. O paciente necessita de auxílio para assumir a posição apropriada e para fazer as manobras de esvaziamento.
3. O paciente pode assumir a posição apropriada, mas não consegue realizar as manobras de esvaziamento ou limpar-se sem assistência e sofre frequentes acidentes. Requer assistência com as fraldas e outros cuidados.
4. O paciente pode necessitar de supervisão com o uso do supositório e sofre acidentes ocasionais.
5. O paciente tem controle urinário, sem acidentes. Pode usar supositório quando necessário.

CATEGORIA 8: CONTROLE ESFINCTERIANO (INTESTINO)

1. O paciente não tem controle de esfíncteres ou utiliza o cateterismo.
2. O paciente tem incontinência, mas é capaz de assistir na aplicação de auxílios externos ou internos.
3. O paciente fica geralmente seco ao dia, porém não à noite, e necessita dos equipamentos para o esvaziamento.
4. O paciente geralmente fica seco durante o dia e à noite, porém sofre acidentes ocasionais ou necessita de assistência com os equipamentos de esvaziamento.
5. O paciente tem controle de esfíncteres durante o dia e à noite e/ou é independente para realizar o esvaziamento.

CATEGORIA 9: DEAMBULAÇÃO Não pontue esta categoria caso o paciente utilize cadeira de rodas

1. Totalmente dependente para deambular.
2. Necessita da presença constante de uma ou mais pessoas durante a deambulação.
3. Requer assistência de uma pessoa para alcançar ou manipular os dispositivos auxiliares.
4. O paciente é independente para deambular, porém necessita de auxílio para andar 50 metros ou supervisão em situações perigosas.
5. O paciente é capaz de colocar os braços, assumir a posição ortostática, sentar e colocar os equipamentos na posição para o uso.
6. O paciente pode ser capaz de usar todos os tipos de dispositivos e andar 50 metros sem auxílio ou supervisão.

CATEGORIA 9: CADEIRA DE RODAS * Não se aplica aos pacientes que deambulam.

1. Dependente para conduzir a cadeira de rodas.
2. O paciente consegue conduzi-la em curtas distâncias ou em superfícies lisas, porém necessita de auxílio em todos os aspectos.
3. Necessita da presença constante de uma pessoa e requer assistência para manipular a cadeira e transferir-se.
4. O paciente consegue conduzir a cadeira por um tempo razoável e em solos regulares. Requer mínima assistência em espaços apertados.
5. Paciente é independente em todas as etapas relacionadas à cadeira de rodas (manipulação de equipamentos, condução por longos percursos e transferências).

CATEGORIA 10: TRANSFERÊNCIAS CADEIRA/CAMA

1. Incapaz de participar da transferência. São necessárias duas pessoas para transferir o paciente com ou sem auxílio mecânico.
2. Capaz de participar, porém necessita de máxima assistência de outra pessoa em todos os aspectos da transferência.
3. Requer assistência de outra pessoa para transferir-se.
4. Requer a presença de outra pessoa supervisionando, como medida de segurança.
5. O paciente pode, com segurança, aproximar-se da cama com a cadeira de rodas, frear, retirar o apoio dos pés, mover-se para a cama, deitar, sentar ao lado da cama, mudar a cadeira de rodas de posição e voltar novamente para a cadeira com segurança. O paciente deve ser independente em todas as fases da transferência.

Pontuação do Índice de Barthel Modificado

Item	Incapaz de realizar a tarefa	Requer ajuda substancial	Requer moderada ajuda	Requer mínima ajuda	Totalmente independente
Higiene pessoal	0	1	3	4	5
Banho	0	1	3	4	5
Alimentação	0	2	5	8	10
Toaleta	0	2	5	8	10
Subir escadas	0	2	5	8	10
Vestuário	0	2	5	8	10
Controle de bexiga	0	2	5	8	10
Controle intestino	0	2	5	8	10
Deambulação	0	3	8	12	15
Ou cadeira de rodas	0	1	3	4	5
Transferência cadeira/cama	0	3	8	12	15
					100

Interpretação dos resultados

- 25 e menos pontos – **dependência total**
 50 a 26 pontos – **dependência importante**
 75 a 51 pontos – **dependência moderada**
 99 a 76 pontos – **dependência leve**
 100 pontos – **totalmente independente**

Adaptado de Mahoney e Barthel (1965).

ANEXO F - ESCALA DE RANKIN MODIFICADA PARA AVALIAÇÃO DO GRAU DE INCAPACIDADE DE UM PACIENTE PÓS-AVC

Escore	Classificação	Descrição
0	Assintomático	Regressão dos sintomas.
1	Sintomas sem incapacidade	Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias.
2	Incapacidade leve	Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda.
3	Incapacidade moderada	Requer alguma ajuda para as suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa.
4	Incapacidade moderada a grave	Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de realizar suas atividades sem ajuda.
5	Incapacidade grave	Limitado à cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante.
6	Óbito	

Adaptado de Lindley *et al.* (1994).

ANEXO G – TABELA DE PERCENTIS RELACIONADOS A IDADE, SEXO, GRUPO RACIAL E DIMÍDIO CORPORAL PARA ANÁLISE DA ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL CAROTÍDEA

Espeçura médio-intimal (parede mais distante da artéria carótida comum)												
Lado direito												
	Homem branco			Mulher branca			Homem negro			Mulher negra		
Idade*/percentil	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25	0,496	0,572	0,648	0,476	0,542	0,608	0,514	0,614	0,714	0,518	0,578	0,638
50	0,570	0,664	0,758	0,536	0,616	0,696	0,604	0,724	0,844	0,588	0,668	0,748
75	0,654	0,774	0,894	0,610	0,710	0,810	0,700	0,850	1,000	0,664	0,764	0,864
Lado esquerdo												
	Homem branco			Mulher branca			Homem Negro			Mulher Negra		
Idade/percentil	45	55	65	45	55	65	45	55	65	45	55	65
25	0,524	0,588	0,652	0,472	0,540	0,608	0,530	0,610	0,690	0,494	0,558	0,622
50	0,598	0,684	0,770	0,538	0,622	0,706	0,614	0,714	0,814	0,566	0,646	0,726
75	0,690	0,806	0,922	0,610	0,710	0,810	0,704	0,840	0,976	0,644	0,748	0,852

* Idade em anos.

Adaptado de Howard *et al.* (1993).

ANEXO H – RECOMENDAÇÕES PARA PADRONIZAÇÃO DAS CONDIÇÕES AMBIENTAIS E PREPARO DO PACIENTE PARA A REALIZAÇÃO DE MEDIDAS NÃO INVASIVAS DA RIGIDEZ ARTERIAL

Fator a verificar	Na prática
Temperatura ambiente	Evitar ambientes excessivamente frios. Temperaturas desejáveis de $22\pm 1^{\circ}\text{C}$.
Repouso	Pelo menos 10 minutos em decúbito.
Hora do dia	Horário semelhante para medidas repetidas.
Tabagismo e alimentação	Os pacientes devem evitar por pelo menos 3 horas, particularmente bebidas contendo cafeína.
Álcool	Os pacientes devem evitar por pelo menos 10 horas antes das medidas.
Falar e dormir	Os pacientes devem evitar falar e dormir durante as medidas.
Posição	A posição em decúbito dorsal é a preferida.
Efeito do avental branco	Pode influenciar a pressão arterial e a rigidez arterial.
Arritmia cardíaca	Pode representar limitação para medidas adequadas.

Adaptado de Laurent *et al.* (2006).

ANEXO I – PARECER DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP (09/03/2010)



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

Parecer nº. ETIC 0624.0.203.000-09

Interessado(a): Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 09 de março de 2010, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação das artérias caróticas de pacientes chagásicos com acidentes vascular cerebral isquêmico**" 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.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

APÊNDICE A - PROTOCOLO TÉCNICO EMPREGADO NO TRABALHO DE PESQUISA

Protocolo de Miocardiopatia Dilatada Chagásica
Ambulatório de Referência em Doença de Chagas HC/UFMG
Serviço de Ecocardiografia do Hospital das Clínicas da UFMG

IDENTIFICAÇÃO:

Data:

Nome:		Idade:	Número:
Rua:		Cidade:	CEP:
Telefone:	Contato:	Superfície corpórea:	
Data Nascimento:	Sexo: 1- M <input type="checkbox"/> 2- F <input type="checkbox"/>	Cor: 1-Parda <input type="checkbox"/> 2- Branca <input type="checkbox"/> 3- Negra <input type="checkbox"/>	

EXAME CLÍNICO:

Sorologia p/T.cruzi	1- Positiva			2- Negativa		_ _
Classe funcional	1- Classe I	2- Classe II	3- Classe III	4- Classe IV		_ _
Sinais de IVD	1- Sim		2- Não			_ _
Fatores de risco	1- Tabagismo	2- Dislipidemia	3- Arritmia	4- Evento prévio		_ _
Medicamentos	Diuréticos	1- Sim		2- Não		_ _
	iECA	1- Sim		2- Não		_ _
	Digital	1- Sim		2- Não		_ _
	Amiodarona	1- Sim		2- Não		_ _
	Anticoagulante	1- Sim		2- Não		_ _
	β-bloqueador	1- Sim		2- Não		_ _
	Antiagregante	1- Sim		2- Não		_ _
Evento isquêmico cerebral	1- Não	2- AIT	3- AVC	4- Outros		_ _
Data do evento	____/____/____					_ _
Classificação do AVC TOAST:	1- Aterotrombótico	2- Cardioembólico	3- Lacunar	4- outra etiologia	5- indeterminado	_ _
Grau de incapacidade	1- Sem sintomas	2- Sem incapacidade	3- Leve inc.	4- Moderada inc.	5- Deficiência grave	_ _
Freq. cardíaca	_ _ _ _ bpm					_ _ _ _
PA sistólica	_ _ _ _ mmHg					_ _ _ _
PA diastólica	_ _ _ _ mmHg					_ _ _ _
Tomografia computadorizada						_ _ _ _

iECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; IVD: insuficiência ventricular direita; AIT: ataque isquêmico transitório; AVC: acidente vascular cerebral.

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

DATA: ____/____/____

Medidas – Modo M		Doppler e bidimensional		Regurgitações valvares	
VD (mm)	<input type="text"/>	E (cm/s)	<input type="text"/>	IM 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
Ved (mm)	<input type="text"/>	A (cm/s)	<input type="text"/>		
Ves (mm)	<input type="text"/>	TD (ms)	<input type="text"/>	IAo : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
SIV (mm)	<input type="text"/>	Vmáx IT(m/s)	<input type="text"/>		
PP (mm)	<input type="text"/>	PSAP (mmHg)	<input type="text"/>	IT : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
FE (%)	<input type="text"/>	Volume AE (mL)	<input type="text"/>		
FS (%)	<input type="text"/>	4C- A (cm ²)	<input type="text"/>	IP : 1-Ausente 2- Leve 3-Moderado 4- Importante	<input type="text"/>
Ao (mm)	<input type="text"/>	L (cm)	<input type="text"/>		
AE (mm)	<input type="text"/>	2C – A (cm ²)	<input type="text"/>		
		L (cm)	<input type="text"/>		
Ventrículo Esquerdo		Ventrículo Direito			
Doppler tissular septal		<input type="text"/>	Dilatação VD		<input type="text"/>
E' (cm/s)		<input type="text"/>	1-Ausente 2- Presente		
A' (cm/s)		<input type="text"/>	Hipocontratilidade		<input type="text"/>
S (cm/s)		<input type="text"/>	1- Sim 2-Não		
Doppler tissular lateral		<input type="text"/>	Doppler tissular parede livre		<input type="text"/>
E' (cm/s)		<input type="text"/>	E' (cm/s)		
A' (cm/s)		<input type="text"/>	A' (cm/s)		
S (cm/s)		<input type="text"/>	S (cm/s)		
Aneurisma Apical		<input type="text"/>			
1-Sim 2-Não		<input type="text"/>			
Trombo Apical		<input type="text"/>			
1-Sim 2-Não		<input type="text"/>			

A: velocidade máxima da onda diastólica final; AE: átrio esquerdo; Ao: aorta ascendente; TD: tempo de desaceleração da onda E; E: velocidade máxima da onda diastólica inicial; FE: fração de ejeção; FS: fração de encurtamento; IAo: insuficiência aórtica; IM: insuficiência mitral; IP: insuficiência pulmonar; IT: insuficiência tricúspide; PP: espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo; PSAP: pressão sistólica na artéria pulmonar; SIV: espessura diastólica do septo interventricular; Ved: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; Ves: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; Vmáx: velocidade máxima do jato de regurgitação tricúspide.

ELETROCARDIOGRAMA**DATA:**

____/____/____

Extrassístolia ventricular	0- ausente	1-monomórfica	2-polimórfica	3-complexa	4-TVNS	<input type="text"/>		
ES supraventricular	0- Ausente	1-Isolada	2- FA		3- <i>flutter</i>	<input type="text"/>		
Transtorno de condução	0-ausente	1-BCRD	2-BCRD + HBAE	3-HAE	4-BRE	5-BPE	6-outro	<input type="text"/>
Distúrbio de condução AV	0-ausente	1-BAV 1º grau	2-BAV Mobitz I	3-BAV Mobitz II	4-BAV total		<input type="text"/>	
FA	0- Ausente			1- Presente			<input type="text"/>	
Alteração da repolarização	0- Ausente	1-Inespecífica		2-I.Subepicárdica	3-I.Subendocárdica		<input type="text"/>	
Inatividade elétrica	0- Ausente	1- Ântero-septal		2- Inferior	3-Outra		<input type="text"/>	
Marca-passo	1-Ausente			2 - Presente			<input type="text"/>	

FA: fibrilação atrial; HAE: hemibloqueio anterior esquerdo; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada
 ES: extrassístoles.

ECOGRAFIA VASCULAR**NÚMERO:****ARQUIVO:****DATA:** ____/____/____

Placas Ateroscleróticas	0-Ausente			1 - Presente			<input type="text"/>
Localização	1-ACCD	2-ACID	3-ACED	4-ACCE	5-ACIE	6-ACEE	<input type="text"/>
Ecogenicidade	1-Anecoica	2-Hipoecoica	3-Isoecoica		4-Hiperecoica		<input type="text"/>
Superfície	1- Lisa			2- Irregular			<input type="text"/>
Textura	1-Homogênea			2 - Heterogênea			<input type="text"/>
Escala de cinza média	Escore						<input type="text"/> <input type="text"/>
Estenoses carotídeas (% de redução de diâmetro)	1- < 50	2- 50-69	3- >70	4-Suboclusão	5-Oclusão		<input type="text"/>

ACID: artéria carótida interna direita; ACIE: artéria carótida interna esquerda.

Medidas – QIMT		Medidas QAS		Doppler	
Espessura médio-intimal		ACCD		VELOCIDADES	
EMI ACCD (mm)	_ _ _ _ _ _ _	Sístole (mm)	_ _ _ _	ACCD	
Desvio-padrão	_ _ _	Diástole (mm)	_ _ _ _	VSM (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
Percentil	_ _ _	α	_ _ _ _	VDF (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
EMI ACCE (mm)	_ _ _	β	_ _ _ _	IR	_ _ _ _
Desvio-padrão	_ _ _	Distensib	_ _ _ _	ACID	
Percentil	_ _ _ _ _ _ _	CC	_ _ _ _	VSM (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		VOP	_ _ _ _	VDF (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		PA Sist	_ _ _ _	IR	_ _ _ _
		PA Diást	_ _ _ _	ACCE	
		ACCE	_ _ _ _ _ _ _	VSM (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		Sístole (mm)	_ _ _ _ _ _ _	VDF (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		Diástole (mm)	_ _ _ _	IR	_ _ _ _
		α	_ _ _ _	ACIE	
		β	_ _ _ _	VSM (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		Distensib	_ _ _ _	VDF (cm/s)	_ _ _ _ _ _ _
		CC	_ _ _ _	IR	_ _ _ _
		VOP	_ _ _ _		
		PA Sist	_ _ _ _		
		PA Diast	_ _ _ _		

CC: Coeficiente de complacência; PA: pressão arterial; VOP: velocidade de onda de pulso; QAS: *quantitative arterial stiffness*; QIMT: *quantitative intima-media thickness*; VDF: velocidade diastólica final VSM: velocidade sistólica máxima.

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES SEM LIMITAÇÕES IMPORTANTES

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO: AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE PACIENTES CHAGÁSICOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

INTRODUÇÃO: antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconforto e precauções do estudo.

OBJETIVO: verificar quanto uma doença da artéria carótida, vaso que conduz sangue para o cérebro (espessamento de parede, placa de gordura ou estreitamento da artéria), pode atuar como fator determinante de quadros de acidentes vasculares cerebrais (derrame cerebral) em pacientes portadores de doença de Chagas.

RESUMO: a doença de Chagas leva frequentemente ao comprometimento do coração e apresenta profundas repercussões médicas, sociais e trabalhistas. Alguns pacientes desenvolvem quadro de acidente vascular cerebral (derrame cerebral). O mecanismo dessa complicação não é ainda inteiramente conhecido, necessitando de novos estudos para seu melhor entendimento. A detecção de doença das artérias carótidas a partir de exames de ultrassonografia vascular pode auxiliar na compreensão e, possivelmente, na prevenção de novas ocorrências semelhantes. A ecografia vascular é um ultrassom das artérias e veias, procedimento totalmente sem riscos para o paciente e amplamente utilizado na Medicina atual.

PROCEDIMENTO: sua participação neste estudo requer que você compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG para realização de ecografia vascular. Esse exame consiste na colocação de equipamento de ultrassom no pescoço para obtenção das imagens das artérias. O paciente fica deitado durante 30 minutos para o exame. Não é necessário jejum ou interrupção dos medicamentos. O procedimento é realizado por cardiologista especializado em ecografia vascular e a sala é equipada com todos os aparelhos necessários para garantir a segurança dos pacientes.

DESCONFORTO: o contato do aparelho com o pescoço não causa desconforto para os pacientes.

BENEFÍCIOS: sua participação poderá contribuir para o conhecimento médico da doença de Chagas, podendo ajudar, no futuro, para a melhoria do tratamento dessa doença e prevenção de suas complicações.

CONFIDENCIALIDADE: os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde é permitido pela lei. No entanto, os pesquisadores, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a

fornecer seus registros para o orientador da pesquisa e para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os dados obtidos serão utilizados para este estudo.

DESLIGAMENTO: sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR: pode ser feito pelo telefone 3409.9438 ou 3409.9437 (Setor de Cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG). Caso tenha alguma dúvida sobre os seus direitos como paciente de pesquisa, você deverá se comunicar com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no seguinte endereço:

Av. Antônio Carlos 6.627
Unidade Administrativa II – 2º andar- sala 2.005
Campus Pampulha - Belo Horizonte – MG – Brasil
CEP: 31270-901

Email: coep@prpq.ufmg.br

Tel: 3409-4592.

CONSENTIMENTO: li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para que eu próprio participe do estudo até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. da 1ª testemunha: _____

Ass. da 2ª testemunha: _____

Ass. do pesquisador: _____

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PACIENTES COM LIMITAÇÕES IMPORTANTES (ASSIMADO POR ACOMPANHANTE DO PACIENTE)

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAR DE PESQUISA CLÍNICA

TÍTULO: AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS CARÓTIDAS DE PACIENTES CHAGÁSICOS COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL ISQUÊMICO

INTRODUÇÃO: antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre o procedimento proposto. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconforto e precauções do estudo.

OBJETIVO: verificar quanto uma doença da artéria carótida, vaso que conduz sangue para o cérebro (espessamento de parede, placa de gordura ou estreitamento da artéria), pode atuar como fator determinante de quadros de acidentes vasculares cerebrais (derrame cerebral) em pacientes portadores de doença de Chagas.

RESUMO: a doença de Chagas leva frequentemente ao comprometimento do coração e apresenta profundas repercussões médicas, sociais e trabalhistas. Alguns pacientes desenvolvem quadro de acidente vascular cerebral (derrame cerebral). O mecanismo dessa complicação não é ainda inteiramente conhecido, necessitando de novos estudos para seu melhor entendimento. A detecção de doença das artérias carótidas a partir de exames de ultrassonografia vascular pode auxiliar na compreensão e, possivelmente, na prevenção de novas ocorrências semelhantes. A ecografia vascular é um ultrassom das artérias e veias, procedimento totalmente sem riscos para o paciente e amplamente utilizado na Medicina atual.

PROCEDIMENTO: sua participação neste estudo requer que o paciente sob sua responsabilidade compareça ao Hospital das Clínicas da UFMG para realização de ecografia vascular. Esse exame consiste na colocação de equipamento de ultrassom no pescoço para obtenção das imagens das artérias. O paciente fica deitado durante 30 minutos para o exame. Não é necessário jejum ou interrupção dos medicamentos. O procedimento é realizado por cardiologista especializado em ecografia vascular e a sala é equipada com todos os aparelhos necessários para garantir a segurança dos pacientes.

DESCONFORTO: o contato do aparelho com o pescoço não causa desconforto para os pacientes.

BENEFÍCIOS: a participação do paciente sob sua responsabilidade poderá contribuir para o conhecimento médico da doença de Chagas, podendo ajudar, no futuro, para a melhoria do tratamento dessa doença e prevenção de suas complicações.

CONFIDENCIALIDADE: os resultados dos exames serão analisados em sigilo até onde é permitido pela lei. No entanto, os pesquisadores, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que identificam o paciente pelo nome. Qualquer publicação dos dados não identificará o paciente. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer os registros do paciente sob sua responsabilidade para o orientador da pesquisa e para o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os dados obtidos serão utilizados para este estudo.

DESLIGAMENTO: a participação neste estudo é voluntária e a recusa em participar ou seu desligamento do estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais o paciente sob sua responsabilidade tem direito. Você poderá interromper a participação a qualquer momento, sem prejuízo para a continuidade do tratamento.

CONTATO COM PESQUISADOR: pode ser feito pelo telefone 3409.9438 ou 3409.9437 (Setor de cardiologia Hospital das Clínicas da UFMG). Caso tenha alguma dúvida sobre os direitos do paciente de pesquisa, você deverá se comunicar com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no seguinte endereço:

Av. Antônio Carlos 6627 –
Unidade Administrativa II – 2º. Andar- sala 2005
Campus Pampulha
Belo Horizonte – M.G. – Brasil
CEP: 31270-901

Email: coep@prpq.ufmg.br

Tel: 3409-4592.

CONSENTIMENTO: li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o consentimento para que o paciente sob minha responsabilidade participe do estudo até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____

Ass. do paciente ou responsável: _____

Ass. da 1ª testemunha: _____

Ass. da 2ª testemunha: _____

Ass. do pesquisador: