



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biomédicas
Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas – PCM

PAULO SÉRGIO OLIVEIRA REIS

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO NO
ESTUDO MORFOMÉTRICO DO ENCÉFALO DE
PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre na área de Ciências Morfológicas – Programa MINTER.

Orientador: Prof. Dr. JAMARY OLIVEIRA FILHO

Salvador, abril de 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

FOLHA DE APROVAÇÃO

PAULO SÉRGIO OLIVEIRA REIS

TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE CRÂNIO NO ESTUDO MORFOMÉTRICO DO ENCÉFALO DE PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA

Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Pós-graduação em Ciências Morfológicas do Instituto de Ciências Biomédicas do Centro de Ciências da Saúde, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2007.

_____ - Orientador

Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho (Instituto de Ciências da saúde - UFBA)

Banca Examinadora:

_____ - Suplente e revisor

Prof. Dr^a. Ana Maria Blanco Martinez (Instituto de Ciências Biomédicas - UFRJ)

_____ - Examinador

Prof. Dr^a. Ana Maria Blanco Martinez (Instituto de Ciências Biomédicas - UFRJ)

_____ - Examinador

Prof. Dr. Edgar Marcelino Carvalho Filho (HUPES - UFBA)

_____ - Examinador

Prof. Dr. Carlos Brites (HUPES – UFBA)

_____ - Coordenador do PCM

Prof. Dr. Vivaldo Moura Neto (Instituto de Ciências Biomédicas - UFRJ)

Salvador, abril de 2008

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha Catalográfica:

Reis, Paulo Sérgio Oliveira

Título do Trabalho: Tomografia Computadorizada de Crânio no
Estudo Morfométrico do Encéfalo de Pacientes com
Cardiomiopatia Chagásica

Orientador: Jamary Oliveira Filho

Nº de páginas extras (07), nº de páginas f. 70

Dissertação de Mestrado: Programa de Pós-graduação em
Ciências Morfológicas, PCM, ICB, UFRJ.

1- Doença de Chagas

2 – Atrofia Cerebral

3- Volumetria

4 – Tomografia Computadorizada

I. Universidade Federal do Rio de Janeiro

II. Grau: Mestre em Ciências Morfológicas.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Este trabalho foi realizado sob a orientação do Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho (ICS, UFBA) no período de março de 2005 a fevereiro de 2008. Esta Dissertação de Mestrado faz parte do Programa MINTER-CAPES de intercâmbio interinstitucional firmado entre a Universidade Federal do Rio de Janeiro e a Universidade Federal da Bahia. Participaram da execução desta dissertação os seguintes setores da UFBA:

Laboratório de Anatomia, Instituto de Ciência da Saúde, UFBA.

Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares, Ambulatório Magalhães Neto, UFBA.

Ambulatório de Cardiomiopatias, Ambulatório Magalhães Neto, UFBA.

Apoio Financeiro: CAPES, UFRJ e UFBA.

DEDICATÓRIA

- Aos meus Pais, que me educaram com muita inteligência e sabedoria, ensinando princípios que norteiam a vida de todos nós: honestidade, humildade e perseverança.
- Aos meus familiares, que sempre apoiaram minhas decisões e foram pessoas de grande presença na minha formação profissional.
- A minha esposa Luana Bacelar Cardoso, que compartilhou os momentos de elaboração desta tese, dando-me apoio e incentivo.

AGRADECIMENTOS

- Ao Amigo e Orientador Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho que, com sua competência e dedicação, não poupou esforços durante todo o tempo de realização deste trabalho. Agradeço-lhe pela humildade e simplicidade que lida com as pessoas que lhe cercam e pelo constante incentivo e ajuda que me deu, sem os quais este trabalho não se concretizaria. Minha eterna gratidão.
- A Rodrigo Morel Vieira de Melo e Iuri Neville Ribeiro, acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia-UFBA, que participaram ativamente do desenvolvimento deste trabalho, principalmente na coleta de dados.
- A chefe do departamento de Biomorfologia do ICS-UFBA Prof^a. Dr^a Margarita Regina Gomes Lamêgo e todos os técnicos desta instituição que me incentivaram e motivaram para a conquista da aprovação do mestrado.
- Aos pacientes que gentilmente concordaram em participar deste trabalho.
- A Deus, que colocou todas as pessoas citadas nos agradecimentos e dedicatória na minha vida e me deu forças para realizar este trabalho.
- A minha amiga Viviane da Cruz Rosário, colega de turma, que me acompanhou e ajudou nos momentos difíceis da seleção do mestrado e elaboração desta tese.

O ser humano vivência a si mesmo, seus pensamentos como algo separado do resto do universo - numa espécie de ilusão de ótica de sua consciência. E essa ilusão é uma espécie de prisão que nos restringe a nossos desejos pessoais, conceitos e ao afeto por pessoas mais próximas. Nossa principal tarefa é a de nos livrarmos dessa prisão, ampliando o nosso círculo de compaixão, para que ele abranja todos os seres vivos e toda a natureza em sua beleza. Ninguém conseguirá alcançar completamente esse objetivo, mas lutar pela sua realização já é por si só parte de nossa liberação e o alicerce de nossa segurança interior.

Albert Einstein

RESUMO

A disfunção cognitiva na doença de Chagas tem sido atribuída à doença cardíaca, resultando em isquemia cerebral crônica devido a hipoperfusão e/ou infartos múltiplos. Nosso objetivo foi investigar as alterações na tomografia computadorizada do crânio (TC) realizada em pacientes com cardiomiopatia na doença de Chagas (CDC) em comparação com outras cardiomiopatias (OC). Pacientes com CDC e OC pareados por idade e gênero, foram selecionados no ambulatório de cardiomiopatia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES). Um único investigador cego quanto aos dados clínicos avaliou as imagens de TC para a presença de infartos lacunares e territoriais, assim como para a mensuração do volume do cérebro, cerebelo e ventrículos. Os dados clínicos foram extraídos de um banco de dados prospectivo contendo informações demográficas, fatores de risco cerebrovasculares, dados eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Foram estudados 79 pacientes, com idade média 55 \pm 9 anos, 29 (37%) homens. CDC foi a etiologia mais frequente (52%) seguido de cardiomiopatia dilatada hipertensiva (21%) e cardiomiopatia dilatada idiopática (9%). A frequência para arritmias cardíacas foi similar em ambos os grupos. Ecocardiografia mostrou similar função sistólica (fração de ejeção média de 42% em ambos os grupos), porém havia uma maior dilatação de câmaras cardíacas em pacientes com OC quando comparados aos pacientes com CDC (diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo 60 \pm 8 vs. 66 \pm 9mm, $p= 0,021$). O volume total do cérebro foi menor em pacientes com CDC se comparado aos pacientes com OC (1135 \pm 150 vs. 1332 \pm 198cm³, $p< 0,0001$). Os volumes dos ventrículos e cerebelo não foram diferentes entre os grupos. A proporção e o número de infartos cerebrais foi também similar em ambos os grupos. Em conclusão, o volume cerebral total é significativamente menor em pacientes com doença de Chagas, apesar de uma gravidade semelhante da doença cardíaca e número de infartos cerebrais. Inflamação cerebral ativa ou previamente ativa pode predispor a disfunção cognitiva em pacientes com doença de Chagas.

Paulo Sérgio Oliveira Reis
Orientador: Jamary Oliveira Filho

ABSTRACT

Cognitive dysfunction in Chagas disease has been attributed to cardiac disease, resulting in chronic brain ischemia due to hypoperfusion and/or multiple infarcts. Our objective was to investigate head computed tomography (CT) findings in patients with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) in comparison with other cardiomyopathies (OC). Patients with CDC and OC matched for age and gender were selected from a university-based cardiomyopathy clinic of the Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES). A single investigator blinded to all clinical data evaluated head CT images for the presence of lacunar or territorial infarcts, as well as for measuring the total volumes of the brain, cerebellum and ventricles. Clinical data was extracted from a prospectively-collected database containing demographic information, cerebrovascular risk factors, electrocardiographic and echocardiographic data. We studied 79 patients, mean age 55 +/- 9 years, 29 (37%) male. CDC was the most frequent etiology (52%), followed by hypertensive dilated cardiomyopathy (21%) and idiopathic dilated cardiomyopathy (9%). The frequency of cardiac arrhythmias was similar in both groups. Echocardiography showed a similar systolic function (mean ejection fraction of 42% in both groups), but a greater dilatation of cardiac chambers in OC patients when compared to CDC patients (left ventricle diastolic diameter 60 +/- 8 vs. 66 +/- 9mm, $p=0.021$). Total brain volume was smaller in CDC as compared to OC patients (1135 +/- 150 vs. 1332 +/- 198 cm³, $p<0.0001$). Cerebellum and ventricle volumes did not differ between both groups. The proportion and number of brain infarcts was also similar in both groups. Total brain volume is significantly smaller in Chagas disease patients, despite a similar cardiac disease severity and number of brain infarcts. Active or previously active brain inflammation may predispose Chagas disease patients to cognitive dysfunction.

PALAVRAS CHAVE: Doença de Chagas, atrofia cerebral, ventrículo, volumetria, tomografia computadorizada.

Paulo Sérgio Oliveira Reis
Advisor: Jamary Oliveira Filho

ÍNDICE

FOLHA DE APROVAÇÃO	II
FICHA CATALOGRÁFICA	III
INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES	IV
DEDICATÓRIA	V
AGRADECIMENTOS	VI
RESUMO	VIII
ABSTRACT	X
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	15
2.2 ETIOPATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS.....	17
2.2.1 TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO.....	17
2.2.2 FASE AGUDA.....	18
2.2.3 FASE INDETERMINADA.....	20
2.2.4 FASE CRÔNICA.....	21
3. OBJETIVOS	24
3.1 GERAL.....	24
3.2. ESPECÍFICOS.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	37
6.1 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO VOLUMÉTRICA CEREBRAL POR IMAGEM.....	37
6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE ATROFIA CEREBRAL E DISFUNÇÃO COGNITIVA.....	40
6.3 ATROFIA CEREBRAL NA DOENÇA DE CHAGAS.....	42
6.4 REPERCUSSÕES CEREBRAIS NA DOENÇA DE CHAGAS.....	44
7. CONCLUSÕES	47

REFERÊNCIAS	48
ANEXOS	53

1. INTRODUÇÃO

Fig. 1



A doença de Chagas (DC) é uma endemia freqüente na América Latina. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que cerca de 16 a 18 milhões de pessoas estejam infectadas nas Américas, desde o México ao Norte, até a Argentina e Chile ao sul. Todavia, como enfermidade enzoótica, a tripanossomíase americana tem uma difusão mais ampla que a infecção humana. Estima-se que indivíduos, desde o sul dos Estados Unidos da América até o sul da Argentina e Chile estejam infectadas pelo *Trypanossoma cruzi*, (BRENER, ANDRADE, BARRAL-NETO, 2000). Tornando-se portanto a principal causa de morte súbita em algumas regiões. A relação da doença de Chagas com embolia sistêmica e pulmonar já é previamente conhecida de estudos clínicos e de necropsia realizados na Bahia, Minas Gerais e São Paulo (ARAS et al., 2002, CASTRO et al, 1986, QUEIROZ e RAMOS, 1979). No entanto, a literatura carece de estudos que quantifiquem as repercussões neurológicas da doença de Chagas. Em um estudo anátomo-patológico, foram comparados cérebros de pacientes falecidos de cardiomiopatia chagásica (CC) com cérebros da pacientes falecidos de cardiomiopatia idiopática dilatada (CID), encontrando uma maior proporção de atrofia cerebral e infartos nos

pacientes chagásicos (QUEIROZ e RAMOS, 1979). Entretanto, os grupos não eram comparáveis quanto a outros fatores de risco cerebrovasculares como idade, gênero e hipertensão arterial. Os autores comentam que a causa e repercussão neurológica da atrofia cerebral são desconhecidos. No presente estudo, visamos comparar in vivo, através da Tomografia Computadorizada de Crânio (TCC), o grau de atrofia cerebral e número de infartos cerebrais em pacientes acometidos pela doença de Chagas quando comparado a pacientes não-chagásicos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Fig. 2



Durante a construção da estrada de trem Central do Brasil, no vale Rio da Velha, em Minas Gerais, ocorreu uma epidemia de malária naquela região, que afetou muitos trabalhadores da construção da ferrovia. Em 1907, Carlos Chagas foi encaminhado para aquela localidade, tendo como objetivo implementar medidas antimalária na região. Após um ano de permanência, ele teve conhecimento da existência de um inseto hematófago que habitava muitas moradias, vulgarmente denominado barbeiro, que costumava aparecer principalmente à noite e picava os indivíduos. Carlos Chagas iniciou estudo sobre a anatomia e classificação do inseto, bem como sobre os efeitos da sua picada no ser humano (CHAGAS, 1922). Os Hematófagos foram enviados para estudo. Dr. Osvaldo Cruz, tentou infectar um macaco da espécie *Caallithrix penicillata*. Decorrido 20 ou 30 dias, após a picada, foram encontrados no sangue periférico daquele macaco *trypanossoma* em grande número, de morfologia inteiramente diversa da de qualquer das espécies conhecidas do gênero *trypanossoma*. Iniciou-se, então, o estudo do flagelado, conseguindo, desde logo, infectar por inoculação diversos animais de laboratório, cobaias, cães, coelhos e outros macacos (CHAGAS, 1981). Tais estudos culminaram com a primeira descrição da doença que hoje conhecemos como Doença de Chagas (CHAGAS, 1922).

2.1 Epidemiologia da Doença de Chagas

A DC permanece uma enfermidade grave e endêmica nos países da América Latina, a despeito do conhecimento das vias de transmissão e ciclo biológico da infecção pelo *T. cruzi* há quase cem anos. A infecção pelo *Trypanossoma cruzi* é elevada em países da América Latina, onde cerca de 90 milhões estão expostos à infecção. Os países do Cone Sul da América vêm adotando medidas de controle da doença, porém a erradicação do agente vetor transmissor da DC ao homem ainda não foi atingida. Além disso, outras formas de transmissão da infecção, sejam através de mães infectadas para os seus fetos ou por transfusão de hemoderivados contaminados, tornam o controle da doença mais difícil (WHO, 1991).

Há três ciclos de transmissão vetorial de *Trypanossoma cruzi*. O ciclo de maior importância epidemiológica é o doméstico, já que perpetua a infecção em seres humanos. O vetor cresce e multiplica-se em fendas das paredes, buracos e telhados, debaixo e atrás dos móveis, dos quadros e outros pontos das residências com paredes de barro ou tijolo cru e telhados de palha ou junco. No ciclo silvestre, intervêm triatomas silvestres que, uma vez contaminados, infectam os roedores e outros animais silvestres. O terceiro ciclo é o peridoméstico, no qual intervêm mamíferos (roedores domésticos, gatos e cães), que, livremente, entram nas residências e saem levando triatomas silvestres, atraídos às casas pela luz e pelo alimento (BRENER, ANDRADE, BARRAL-NETO, 2000).

No Brasil, o Ministério de Saúde tem empreendido medidas com o intuito de controlar a transmissão da DC. Esses esforços têm resultado em queda do número de indivíduos infectados pelo *Trypanossoma cruzi*, porém a prevalência de indivíduos infectados ainda é significativa, atingindo uma média de 4,22%. O Nordeste do Brasil é a região com maior número de indivíduos infectados e também a mais preocupante do ponto de vista de saúde pública. No estado da Bahia, a

mortalidade por DC chega a 26 óbitos por 100.000 habitantes por ano. (MS/FUNASA, 1994; DIAS *et al.*, 2000).

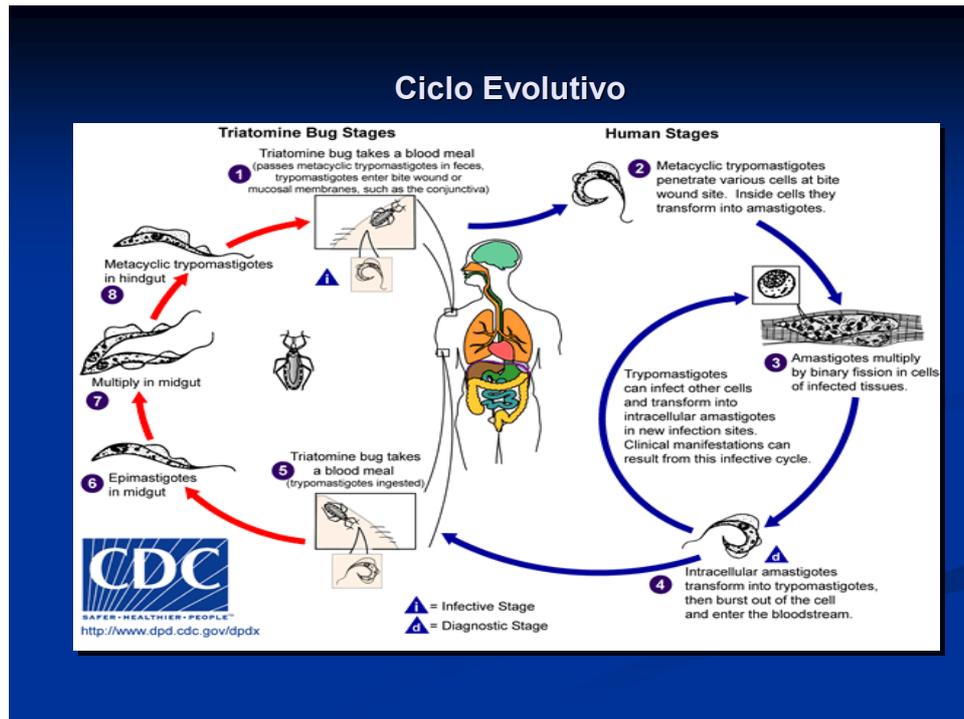
Nos indivíduos não tratados, ou naqueles em que o tratamento não foi efetivo, pode-se detectar *Trypanossoma cruzi* no sangue de até 50% das pessoas contaminadas anos depois da infecção. Portanto, é possível a transmissão de *Trypanossoma cruzi* por uma transfusão de sangue a uma pessoa não infectada. Somente uma parte dos que recebem transfusão de sangue infectado contrai a enfermidade: de 12 a 18-25% na Argentina, Brasil e Chile e até 48% na Bolívia. Estudos realizados com a transfusão de sangue de doadores contaminados, nos Estados Unidos sugere que a possibilidade de transmitir a infecção por essa via poderia ser ainda menor. De qualquer modo, a infecção por meio de transfusão é considerada a segunda via mais freqüente de transmissão do *Trypanossoma cruzi* (BRENER, ANDRADE, BARRAL-NETO, 2000).

Análise de doadores de sangue em centro urbano na cidade do Rio de Janeiro-Brasil revelou uma prevalência de 1,17% de indivíduos com sorologia positiva para DC (SILVEIRA *et al.*, 2003). Estudo realizado em uma zona rural do estado da Bahia (Mulungu do Morro) mostrou elevada prevalência (25,1%) de infecção pelo *T. cruzi*, estando bem acima da media do estado (5,44%) e do país (ARAS *et al.*, 2002). Isto torna a infecção pelo *Trypanossoma cruzi* e a DC preocupantes, visto que o controle da infecção certamente não ocorre de forma uniforme, havendo regiões totalmente desprotegidas das medidas de controle.

2.2 Etiopatogenia da Doença de Chagas

2.2.1 Transmissão da infecção

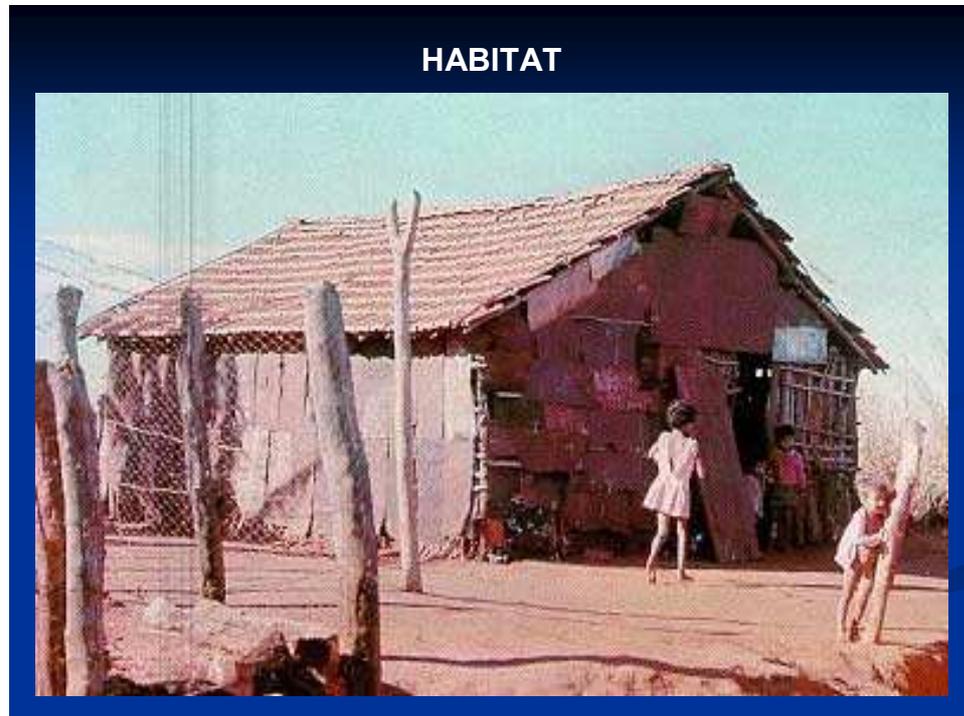
Fig. 3



No ciclo evolutivo, o barbeiro infectado pica o indivíduo, que defeca, e o parasito penetra na corrente circulatória. O ciclo humano ocorre aqui de 1 a 4. O parasito com flagelo está presente no sangue, e quando penetra nos tecidos, perde o flagelo (forma amastigota). Amastigotas se transformam em tripomastigotas (flagelados novamente), que penetram novamente o sangue e podem infectar outro inseto triatomíneo. De 5 a 8 está o ciclo no triatomíneo, com diversas formas no tubo digestivo, sem causar doença no triatomíneo, que irá infectar outro indivíduo.

A DC é causada por infecção pelo *Trypanossoma cruzi* (CHAGAS, 1909). A infecção pelo *Trypanossoma cruzi* ocorre em qualquer faixa etária, contudo a maioria das infecções em áreas endêmicas ocorre na infância, quando crianças são picadas pelo triatomíneo, inseto hematófago transmissor da doença e popularmente conhecido como barbeiro, que habita casas de taipa em várias regiões da América Latina. A infecção dos indivíduos pelo *Trypanossoma cruzi* também pode ser congênita, quando mães infectadas transmitem o *Trypanossoma cruzi* aos seus fetos. Outra forma de infecção pelo *Trypanossoma cruzi* é através da transfusão de sangue infectado pelo agente.

Fig. 4



2.2.2 Fase Aguda

Os indivíduos infectados apresentam sintomas na fase aguda em intensidade variável, que se manifesta com febre, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, miocardite, encefalite e detecção do agente no sangue dos indivíduos afetados. A fase de sintomas de infecção aguda pode durar de dez a trinta dias, culminando com a morte do indivíduo infectado ou resolução dos sintomas (CHAGAS, 1911 e 1916). Os indivíduos que sobrevivem à fase aguda podem apresentar evolução da doença para cura ou uma fase crônica com latência da infecção sem manifestações clínicas. A figura 5 abaixo mostra sinais clínicos, como o Sinal de Romanã (edema bípalebral), e o ponto de inoculação do hematófago, além de uma característica histológica (infiltrado inflamatório em tecido muscular):

Fig. 5



A lesão cardíaca na fase aguda decorre primariamente de uma miocardite. Estudo realizado por Andrade *et al.*, sobre a patogênese da miocardite na fase aguda da doença de Chagas em cães sugere a participação de fenômenos imunológicos e vasculares na gênese da lesão tecidual, sendo mediado pelo contato entre células efetoras do sistema imune, cardiomiócitos e células endoteliais (ANDRADE *et al.*, 1994). Naquele estudo, os autores demonstraram que, na miocardite, há infiltração do tecido intersticial por células mononucleares com áreas de lesão dos cardiomiócitos e necrose. As lesões nos miócitos consistem em edema, ruptura dos túbulos T e retículo sarcoplasmático e lise de miofibrilas, com poucas alterações mitocondriais. Nesse modelo constataram-se poucos miócitos com parasitas nas áreas lesadas, mas grande quantidade de miócitos não parasitados em contato com linfócitos e macrófagos. Os autores admitem a possibilidade de que a superfície de miócitos não parasitados absorva materiais antígenos dos miócitos parasitados, servindo como gatilho para ativação de células efetoras do sistema imune.

Na fase aguda da DC, ocorre uma encefalite caracterizada por lesões multifocais, envolvendo as substâncias branca e cinzenta, onde se verifica infiltrado inflamatório peri-vascular, juntamente com proliferação de células microgliais, edema de oligodendrócitos e astrócitos, neuroniofagia e sítios de hemorragia. Os achados são mais exuberantes na substância branca e, por vezes, são acompanhados de desmielinização. Formas amastigotas de *Trypanossoma cruzi* são encontradas freqüentemente dentro das células da glia e muito raramente nos neurônios. Ocorre, também, reação inflamatória linfocítica difusa nas leptomeninges.

O diagnóstico clínico da fase aguda da doença de Chagas baseia-se em dados de anamnese e num conjunto de manifestações clássicas. Os dados de anamnese de importância para os casos de transmissão vetorial são representados pela procedência do paciente, história de contato com triatomíneos, tipo de habitação etc. Manifestações como hipertemia, edema, hipertrofia dos linfonodos, hepatomegalia e esplenomegalia sugerem, fortemente o diagnóstico.

As manifestações nervosas de meningoencefalite, descritas por Chagas, Vianna e Mazza e cols., entre outros, em estudos clínicos e anatomo-patológico, são as mesmas observadas em casos de outras etiologias, destacando-se as convulsões generalizadas e, às vezes, localizadas, de intensidade e periodicidade variáveis. A síndrome de meningoencefalite praticamente se manifesta apenas em crianças de tenra idade, sobretudo em lactentes.

O exame neurofisiológico praticado, com finalidade de detectar alterações dos nervos periféricos e/ou músculos, demonstra sinais de deservação recente, traduzidos pela presença de atividades espontâneas em vários músculos proximais e distais, que parecem diminuir com a evolução da doença, em graus variáveis, de paciente para paciente (ANDRADE et al., 1994).

2.2.3 Fase Indeterminada

A existência de indivíduos infectados pelo *Trypanosoma cruzi* sem apresentar o quadro clínico da doença de Chagas foi reconhecida, já em 1916, por Carlos Chagas, que utilizou o termo “forma crônica indeterminada” para designar a infecção na “ausência de qualquer das síndromes clínicas predominantes” da doença. Desde então, diversos autores utilizaram termos diferentes para se referir a essa forma de doença, incluindo indeterminada, latente, subclínica e laboratorial. Nos dias de hoje, entende-se por forma indeterminada da doença de Chagas a presença comprovada de infecções chagásicas na ausência de manifestações clínicas, eletrocardiográficas ou radiológicas de acometimento cardíaco ou digestivo. Os pacientes nessa forma clínica da doença apresentam, de um modo geral, bom estado de saúde e excelente capacidade laborativa, desconhecendo, muitas vezes, a presença da infecção chagásica. Sendo assim a importância da forma indeterminada da doença de Chagas é primordialmente epidemiológica. Estima-se que cerca de 50% dos infectados chagásicos apresentam essa forma da doença. Embora reconhecendo que o prognóstico desses pacientes seja favorável, sabe-se que, 2 a 5% desses indivíduos podem evoluir, a cada ano, para formas determinadas da doença (BRENER, ANDRADE, BARRAL-NETO, 2000).

A simplicidade do diagnóstico da forma crônica indeterminada da doença de Chagas, tem sido considerado um dos pontos fundamentais para sua ampla aceitação e aplicação: a classificação do paciente nessa forma dependeria apenas da sorologia, de um exame clínico bem realizado, do eletrocardiograma e de exames radiológicos relativamente simples. Na prática clínica, em pacientes que se apresentam inequivocadamente normais à avaliação proposta e o diagnóstico é feito realmente sem dificuldades. Entretanto, como as habilidades diagnósticas variam bastante entre os observadores, o reconhecimento de alterações significativas pode passar despercebido para examinadores menos treinados. A anamnese é a etapa do exame clínico que fornece informações mais importantes quanto ao diagnóstico e prognóstico de um paciente.

2.2.4 Fase Crônica

Os pacientes que sobrevivem à fase aguda podem evoluir para uma fase indeterminada ou crônica em que se tornam assintomáticos, porém com testes sorológicos positivos para infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, denominada fase indeterminada. Entretanto, alguns anos após um período de latência, cerca de 25% dos indivíduos infectados desenvolvem lesões cardíacas, 6% sintomas gastrointestinais e 3% manifestações em nervos periféricos (COURA, *et al.*, 1983; COURA, *et al.*, 1985; PEREIRA, *et al.*, 1985).

A cardiomiopatia da DC crônica se caracteriza por uma dilatação significativa das câmaras cardíacas, fibrose do sistema de condução elétrica, formação de aneurisma de ápice do ventrículo esquerdo e arritmias cardíacas. Nessa fase da doença, ocorre uma miocardite intersticial difusa associada a alterações degenerativas da fibra cardíaca. Os fenômenos inflamatórios se localizam em torno das fibras cardíacas parasitadas, existindo zonas infiltradas sem que ocorra a presença do parasito, assim como podem também ocorrer células parasitadas, sem reação circundante. Verificam-se zonas de infiltrados inflamatórios perivasculares.

Fig. 6



Os pacientes que sobrevivem à fase aguda e apresentam evolução da doença para a fase crônica da DC apresentam poucos achados patológicos no encéfalo, que se caracterizam por sinais de congestão passiva secundária à insuficiência cardíaca, com raros casos descritos com sinais de encefalite (QUEIROZ e RAMOS, 1978).

Nesse contexto, a expressão clínica da doença cardíaca é caracterizada pela presença de sintomas, sinais físicos e alterações em exames laboratoriais simples, o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia torácica (RXT). A forma indeterminada define-se pela ausência de quaisquer anormalidades cardiovasculares até esse nível de exploração, bem como de sintomas e sinais físicos e radiológicos de acometimento visceral digestivo (exame de esôfago e enema opaco de cólons normais).

Ainda que apresente valor inegável para levantamentos clínico-epidemiológicos em estudos populacionais, essa visão hermética não contempla o caráter particular do processo lesivo miocárdico, que abrange aspecto muito amplo de disfunção cardíaca potencialmente evidenciável com recursos laboratoriais.

Assim, é comum que indivíduos rotulados como portadores da forma indeterminada apresentem evidências indiscutíveis de dano miocárdico mediante aplicação de métodos diagnósticos não-invasivo mais acurado (ecocardiografia ou angiocardiografia nuclear). Essa constatação é corroborada pelos resultados de biópsia endomiocárdica, demonstrando envolvimento patológico clínico em 60% dos pacientes com essa forma de doença.

Com base nessa noção, classificações clínicas da cardiopatia chagásica crônica têm sido propostas, privilegiando os aspectos fisiopatológicos da agressão miocárdica (BRENER, ANDRADE, BARRAL-NETO, 2000).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar os achados na tomografia computadorizada de crânio de indivíduos portadores de cardiomiopatia chagásica.

3.2. Objetivos Específicos

Comparar o grau de atrofia cerebral entre pacientes chagásicos e pacientes não chagásicos.

Determinar o número de infartos cerebrais entre pacientes chagásicos e pacientes não chagásicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado com a permissão dos pacientes, através da assinatura do consentimento informado pelos pacientes portadores de cardiomiopatia na doença de Chagas e pacientes portadores de outras cardiomiopatias. Todos os pacientes foram registrados no ambulatório de cardiomiopatia do Hospital Professor Edgard Santos (Hospital das Clínicas). O trabalho foi analisado e aprovado pelo comitê de ética do hospital. Todos os pacientes foram submetidos a avaliações médicas periódicas, exames laboratoriais, além de controle da pressão arterial. Os pacientes também foram submetidos a exames de imagem, tais como radiografias de tórax e tomografia computadorizada do crânio. Incluímos pacientes com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca congestiva e que tivessem realizado ecocardiograma no último ano.

Em uma ficha padronizada, foram coletados dados demográficos (idade, gênero, ocupação) e clínicos (diagnóstico da cardiomiopatia, sorologia para Chagas, resultados de ecocardiograma e eletrocardiograma, escalas de avaliação cognitiva e de déficit neurológico funcional), como parte de uma coorte de seguimento de pacientes com cardiomiopatia (OLIVEIRA-FILHO *et al.*, 2005). Hipertensão foi definida por no mínimo duas medidas de pressão arterial acima de 140x90mmHg ou pelo uso prévio de anti-hipertensivos, exceto quando utilizadas estritamente para o controle de angina ou insuficiência cardíaca congestiva. Diabetes foi definido pela presença de medicações para controle de diabetes no histórico do paciente. Doença arterial coronariana foi definida pelo histórico de infarto agudo do miocárdio, angina ou procedimentos de revascularização miocárdica ou angioplastia coronariana prévia. A classe funcional da New York Heart Association, pressão

arterial e frequência cardíaca foram obtidas na admissão. A etiologia da cardiomiopatia foi definida pelo cardiologista assistente do ambulatório e doença de Chagas foi confirmada por um teste sorológico apropriado (hemaglutinação ou imuno-fluorescência).

Uma amostra aleatória desses pacientes foi selecionada, pareando-se os grupos chagásico e não-chagásico por gênero e idade (considerando-se um desvio de 5 anos a mais ou a menos). Esses pacientes selecionados realizaram os estudos de TC de crânio, com cortes axiais de 5mm pela fossa posterior e 10mm na região supra-tentorial. A seguir, as imagens foram digitalizadas através da fotografia em câmera digital Canon de 3.5 mega-pixels e os arquivos salvos em formato JPEG.

Para mensurar a atrofia cerebral, imagens foram analisadas por um avaliador cego (sem conhecimento do diagnóstico clínico do paciente), através de duas técnicas: a inspeção visual (técnica semi-quantitativa) e a volumetria extraída da soma das áreas cerebrais multiplicadas pela espessura de cada corte axial. Para inspeção visual, utilizamos uma escala analógica variando de zero (ausência de atrofia) até três (atrofia importante) em três regiões cerebrais (frontal, temporal e parietal), sendo composta uma pontuação total variando de zero a nove. Para a análise volumétrica, um programa computadorizado de imagem (*Image J*) foi utilizado, e através dele, todo o córtex cerebral, cerebelo e os ventrículos foram mapeados e os valores numéricos das áreas e espessura de cada região, foram registrados e calculados para obtenção do volume total.

Para a quantificação do número de infartos cerebrais, estes foram classificados em territoriais ou lacunares. Definimos como infarto lacunar qualquer infarto profundo com diâmetro menor ou igual a 20mm. Qualquer outro infarto era classificado como territorial. Adotamos esta classificação por haver uma maior associação entre infartos territoriais e mecanismo cardioembólico, enquanto infartos lacunares geralmente ocorrem por mecanismo aterosclerótico de pequenos vasos intracerebrais (AY *et al.*, 2005). Quantificamos separadamente os infartos de hemisfério direito e

esquerdo por estarmos estudando uma população de pacientes sem sintomas neurológicos, onde infartos silenciosos podem ser mais facilmente detectados no hemisfério cerebral direito, que contém mais áreas ditas “silenciosas” (FOERCH *et al.*, 2005).

5. RESULTADOS

Setenta e nove pacientes com cardiomiopatia na doença de Chagas (CDC) e outras cardiomiopatias (OC), submeteram-se a TC de crânio entre janeiro 2003 a junho 2005. Durante esse período, os pacientes compareciam semanalmente ao Ambulatório de Cardiomiopatia do Hospital Professor Edgard Santos, para avaliação médica e realização de exames.

A Tabela 1 mostra as características clínicas e de imagem desses pacientes. Como esperado, os fatores de risco cerebrovasculares tais como a hipertensão e a doença arterial coronariana foram mais freqüentes entre pacientes com OC. Hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 56% dos pacientes com CDC e 84% dos pacientes com OC ($p=0,012$). Doença arterial coronariana foi encontrada em 25% dos pacientes com OC e apenas 5% dos pacientes com CDC ($p=0,009$). Outros fatores de risco para doença cerebrovascular foram semelhantes nos dois grupos, como diabetes, fibrilação atrial e história de acidente vascular cerebral.

Em relação às variáveis pareadas, os grupos com CDC e com OC foram altamente comparáveis: idade de 56 ± 10 anos em ambos os grupos, 37% do gênero masculino no grupo CDC e 41% no grupo OC ($p>0,1$ para todas as comparações). A gravidade da doença cardíaca também foi semelhante (fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 44% nos pacientes com CDC e 42% nos pacientes com OC, $p=0,647$), embora o diâmetro do ventrículo esquerdo fosse ligeiramente maior nos pacientes com OC.

Nas avaliações de TC, o número de infartos do cérebro, estatisticamente, foi similar em ambos os grupos, tanto os territoriais quanto os lacunares. Entretanto, os volumes do cérebro eram significativamente mais baixos em pacientes com CDC em comparação aos pacientes de OC ($1118 \pm 147 \text{ cm}^3$ contra $1320 \pm 199 \text{ cm}^3$, $p<0,0001$). Os volumes do cerebelo e dos ventrículos não diferiram entre os grupos.

A seguir, apresentamos exemplos dos principais achados de tomografia computadorizada do crânio nos grupos de pacientes com CDC e OC:

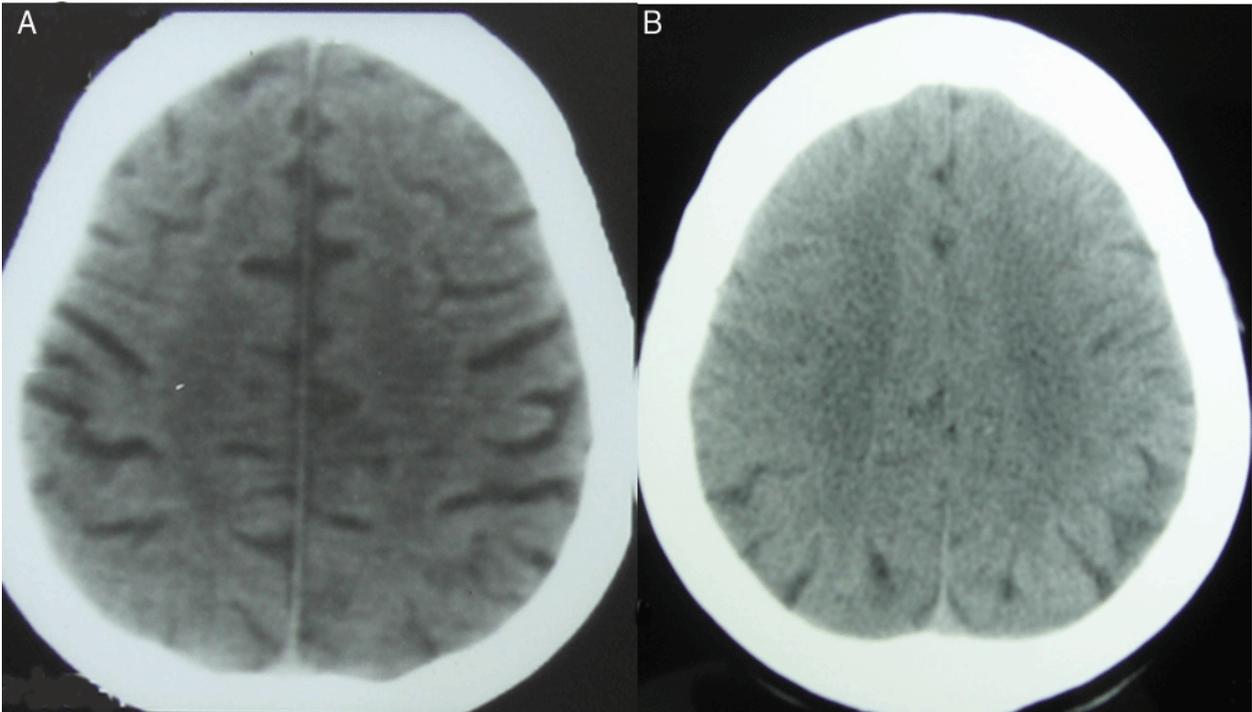


Figura 7:

- A. Imagem de paciente, idade 58 anos, gênero feminino com doença de Chagas, fração de ejeção = 34%, volume cerebral = 1134ml.
- B. Imagem de paciente, idade 56 anos, gênero feminino com cardiomiopatia idiopática dilatada, fração de ejeção = 35%, volume cerebral = 1494ml.

Fig. 8.A

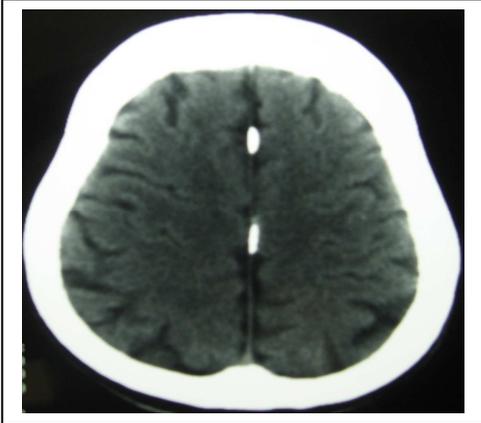


Fig. 8.B

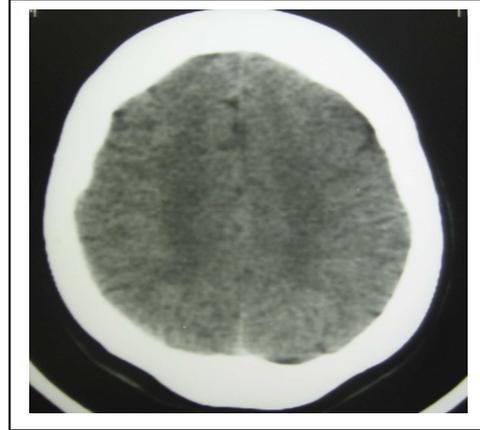


Figura 8:

- A. Paciente de 50 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1035ml.
- B. Imagem de paciente, idade 50 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando preservação dos sulcos corticais. Volume cerebral = 946ml.

Fig. 9.A

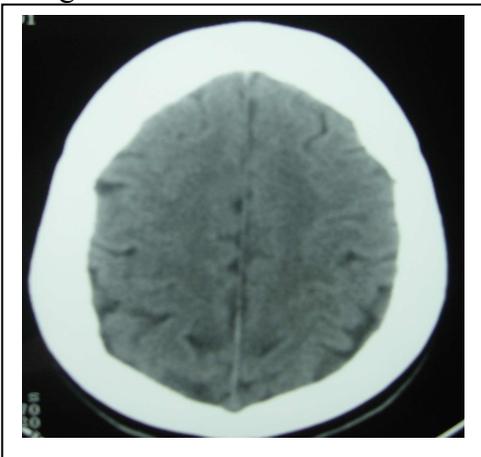


Fig. 9.B

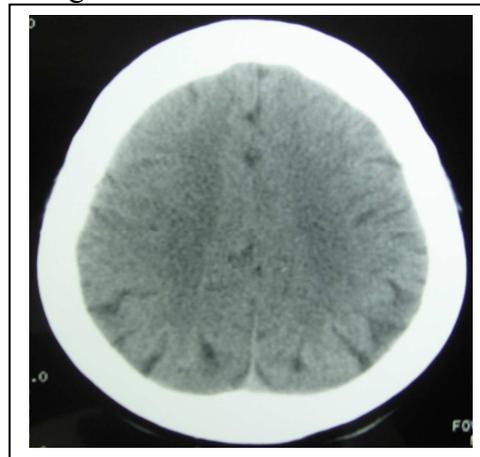


Figura 9:

- A. Paciente de 55 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 920 ml.
- B. Paciente de 56 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando alargamento discreto dos sulcos corticais, quando comparado com a figura 3.A. Volume cerebral = 1494ml.

Fig.10.A

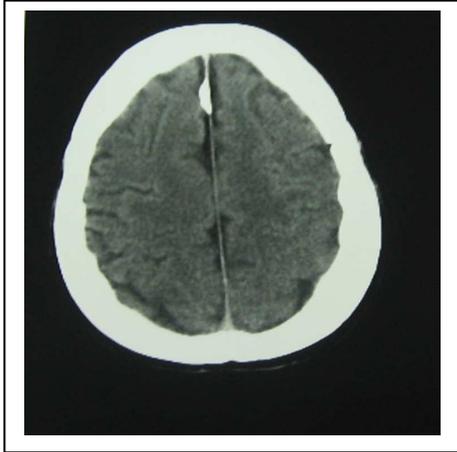


Fig. 10.B

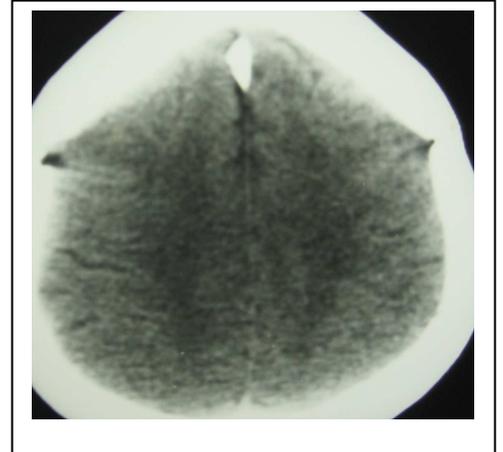


Figura 10:

- A. Paciente de 56 anos, gênero masculino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1230ml.
- B. Paciente de 56 anos, gênero masculino, não chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1105ml

Fig.11.A



Fig. 11.B

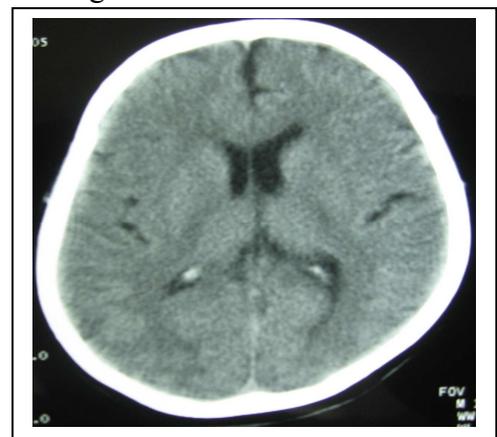


Figura 11:

- A. Paciente de 54 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando ventrículos cerebrais de tamanho preservado. Volume cerebral = 1049ml / Volume ventricular = 22ml.
- B. Paciente de 53 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando ventrículos cerebrais de tamanho preservado. Volume cerebral = 1326ml / Volume ventricular = 65ml.

Fig. 12.A

Fig. 12.B



Figura 12:

- A. Paciente de 67 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 906ml.
- B. Paciente de 66 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando preservação dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1300ml.

Fig. 13.A

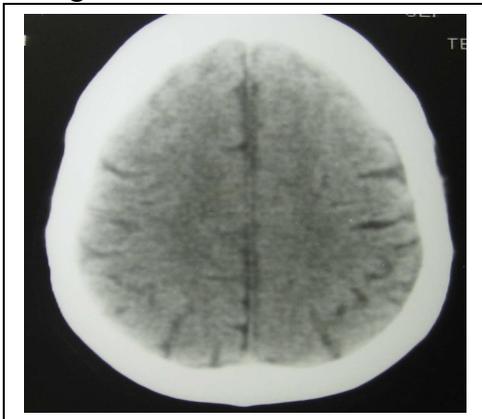


Fig.13.B

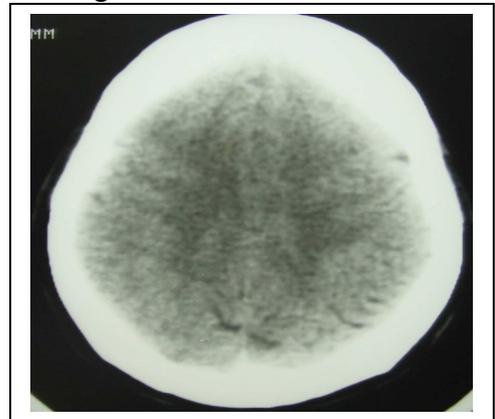


Figura 13:

- A. Paciente de 53 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 829ml.
- B. Paciente de 52 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1034ml.

Fig. 14.A

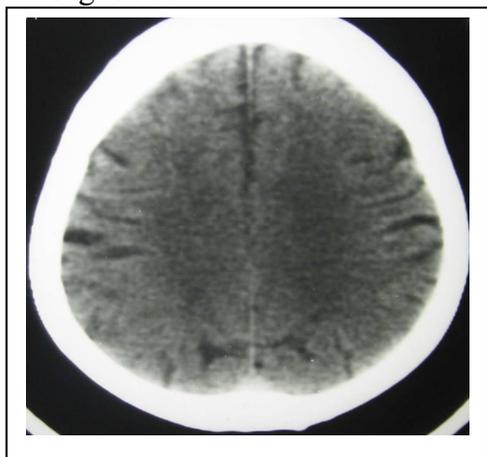


Fig. 14.B

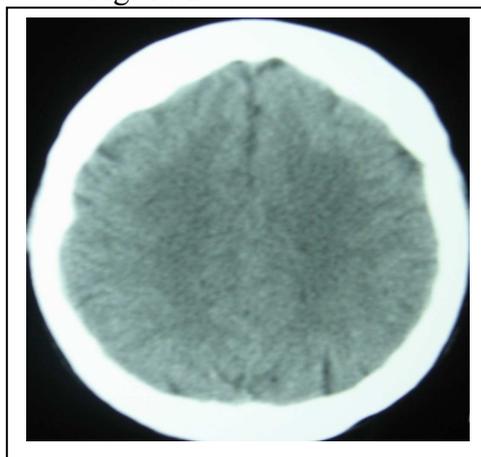


Figura 14:

- A. Imagem de paciente, idade 61 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1059ml.
- B. Imagem de paciente, idade 60 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1300ml.

Fig. 15. A

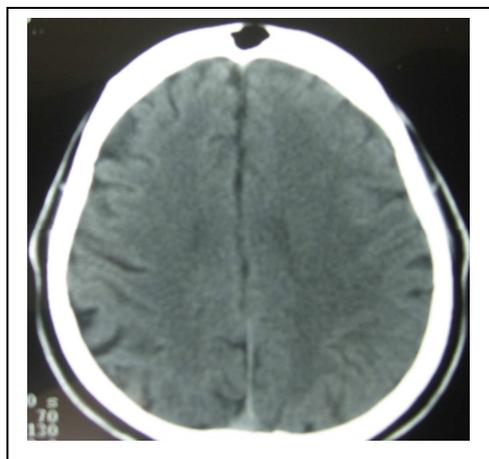


Fig. 15.B

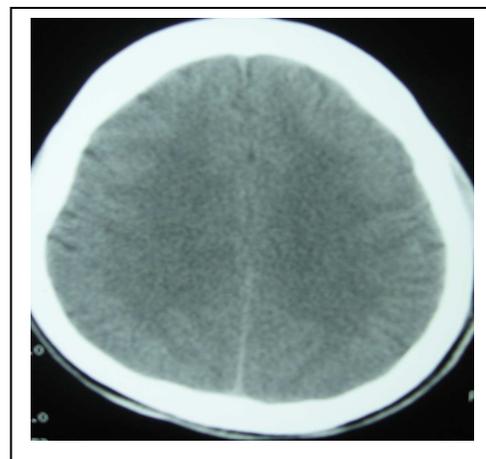


Figura 15:

- A. Imagem de paciente, idade 47 anos, gênero masculino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1016ml.
- B. Imagem de paciente, idade 52 anos, gênero masculino, não chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1317ml.

Fig. 16.A

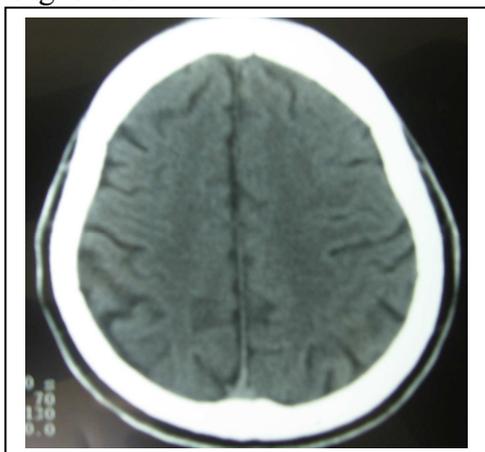


Fig.16.B

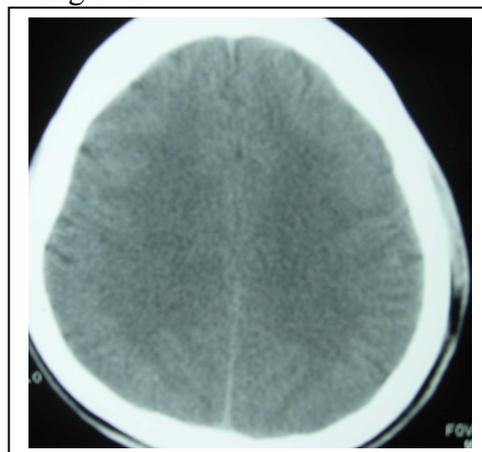


Figura 16:

- A. Imagem de paciente, idade 49 anos, gênero masculino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1680ml.
- B. Imagem de paciente, idade 52 anos, gênero masculino, chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1502ml.

Fig. 17.A

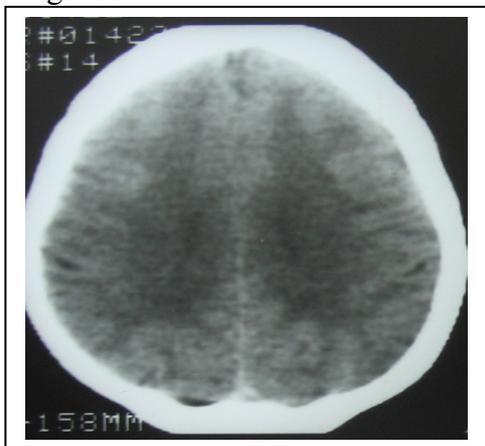


Fig. 17.B

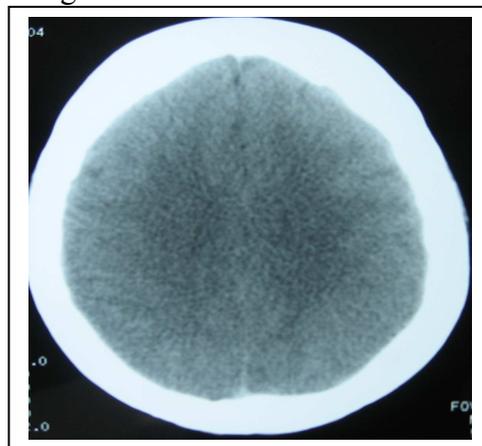


Figura 17:

- A. Imagem de paciente, idade 50 anos, gênero feminino, chagásico, apresentando alargamento dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1184ml.
- B. Imagem de paciente, idade 50 anos, gênero feminino, não chagásico, apresentando preservação no tamanho dos sulcos corticais. Volume cerebral = 1395ml.

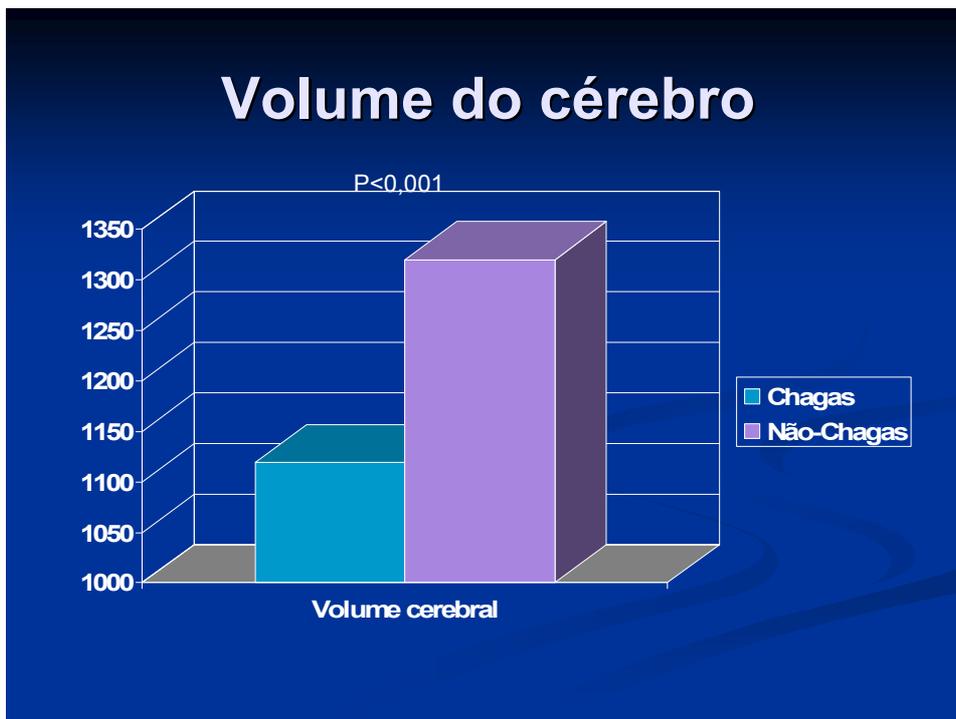
Tabela 1: Características clínicas e radiológicas em 73 pacientes submetidos à tomografia de crânio com cardiomiopatia na doença de Chagas (CDC) e outras cardiomiopatias (OC).

Variável	CDC (n=41)	OC (n=32)	p
Idade média	56 ± 10	56 ± 10	0,906
Gênero masculino, n (%)	15 (37)	13 (41)	0,810
Hipertensão, n (%)	23 (56)	27 (84)	0,012
Diabetes, n (%)	6 (14)	4 (13)	1,000
Doença arterial coronariana, n (%)	2 (5)	8 (25)	0,009
História de acidente vascular cerebral, n (%)	14 (34)	9 (28)	0,583
Fibrilação atrial, n (%)	2 (7)	3 (12)	0,650
Fração de ejeção média, %	44 ± 13	42 ± 13	0,647
Diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, mm	47 ± 10	52 ± 11	0,063
Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, mm	60 ± 8	66 ± 10	0,008
Volume médio do cérebro, ml	1119 ± 147	1320 ± 199	<0,001
Volume médio do ventrículo, ml	49 ± 24	56 ± 24	0,203
Volume médio do cerebelo, ml	121 ± 38	120 ± 25	0,912
Número de infartos territoriais médios no hemisfério direito	0.15 ± 0.36	0.09 ± 0.29	0,504
Número de infartos lacunares médios no hemisfério direito	0.15 ± 0.422	0.03 ± 0.177	0,153

Número de infartos territoriais médios no hemisfério esquerdo	0.15 ± 0.358	0.09 ± 0.296	0,504
Número de infartos lacunares médios no hemisfério esquerdo	0.02 ± 0.156	0.09 ± 0.390	0,303

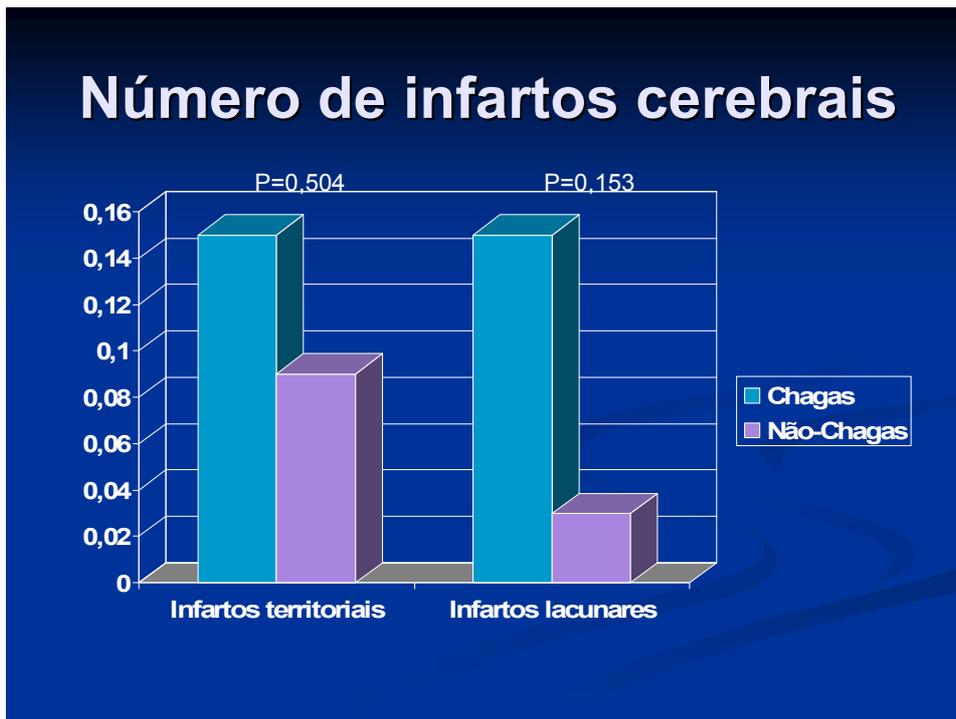
Os Gráficos abaixo mostram o volume do cérebro número de infartos cerebrais.

Fig. 18:



Nesta imagem, mostramos o volume cerebral em mililitros de pacientes chagásicos e não chagásicos. O volume cerebral foi menor em chagásicos (1119ml) em comparação a não-chagásicos (1320ml), com P altamente significativa.

Fig. 19:



Nessa imagem, mostramos o número médio de infartos cerebrais nos dois grupos, ou seja, (número total de infartos dividido pelo número total de pacientes). Podemos observar que visualmente há mais infartos territoriais e lacunares em indivíduos chagásicos, mas esta diferença não atingiu significância estatística.

6. DISCUSSÃO

6.1. Métodos de avaliação volumétrica cerebral por imagem

Os diversos métodos radiológicos disponíveis atualmente permitem atingir uma qualidade semelhante à peça anatômica. Esse grau de acurácia permite calcular com precisão o volume de estruturas cerebrais e correlacioná-las com sua função normal e na doença. Dos métodos radiológicos, a tomografia computadorizada do crânio (TCC) e a ressonância magnética do encéfalo (RME) têm sido mais utilizadas.

A TCC é um método de imagem que utiliza a radiação penetrante (raios-X) vinda de várias direções e usando um computador para calcular a estrutura interior de uma região extraída das imagens projetadas. As reconstruções permitem gerar cortes axiais bidimensionais do crânio. Na RME, pulsos de radiofrequência em um campo magnético sem uso de radiação permitem obter imagens ainda mais nítidas de regiões cerebrais.

Para a mensuração do volume cerebral, optamos pelo uso da TCC, que é uma técnica mais amplamente disponível em nosso meio. Como a resolução da TCC é menor quando comparada à RME, mensuramos o volume cerebral total e volume dos ventrículos, em contraposição ao estudo mais detalhado de cada lobo cerebral ou de estruturas menores como o hipocampo. Realizamos a avaliação do volume cerebral através de duas técnicas: a inspeção visual (técnica semi-quantitativa) e a volumetria extraída da soma das áreas cerebrais multiplicadas pela espessura de cada corte axial.

Nos diversos trabalhos, foram utilizadas metodologias diversas de inspeção visual ou de volumetria para estudar as mais variadas doenças. O trabalho realizado por Kobari e colaboradores estudou lesões hipodensas da substância branca periventricular detectadas por TC (leucoaraiose), lesões

hiperintensas em T2 detectados por imagens de RM e correlacionou com medições do fluxo sanguíneo cerebral local para avaliar o grau atrofia cerebral e desempenho cognitivo. O estudo foi realizado com 23 pacientes portadores de demência, 9 dos quais como tendo doença do tipo Alzheimer e 14 como tendo demência multinfarto. Eles mostraram uma correlação dos achados em RM e TC, comparando atrofia cerebral e alteração cognitiva. Para avaliação da cognição, todos os pacientes foram submetidos a exames médicos e neurológicos, teste de capacidade cognitiva e escala de isquemia Hachinski. Para medir o fluxo sanguíneo os pacientes inalaram oxigênio e gás xenon. Dois controles de imagens de TC do cérebro foram obtidos. O nível único de TC selecionado incluiu os córtex frontal, temporal, occipital tanto quanto o núcleo caudado, putamen e tálamo. Para mensurar a atrofia cerebral, as imagens de RM e TC foram analisadas por dois dos autores, sem conhecimento do diagnóstico clínico. O grau de atrofia cerebral foi estabelecido pelo alargamento dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo e o grau de alargamento dos sulcos foi detectada em ambos, RM e TC (KOBARI et al., 1990).

Dentre inúmeras técnicas de investigação do déficit cognitivo, o gás xenônio é utilizado para identificar, através da TC, a perfusão do tecido cerebral (KOBARI et al., 1990). No nosso estudo não objetivamos avaliar déficit de perfusão, apenas o aspecto anatômico da atrofia cerebral.

Um estudo utilizou, para avaliar alterações cognitivas, a escala global clínica de diagnóstico de demência, escore de memória e escore de evocação tardia para avaliar déficits cognitivos, além de avaliações visuais para determinar atrofia do lobo temporal. Os pacientes deveriam ter 50 anos ou mais de idade e tivessem um histórico de declínio cognitivo com dano insuficiente de atividade da vida diária para um diagnóstico de demência. Eles utilizaram avaliações médicas, neurológicas, testes de capacidades cognitivas, para avaliar alterações cognitivas, além de avaliações visuais das imagens tomográficas, para avaliar grau de atrofia cerebral estimado por alargamento dos ventrículos laterais, terceiro ventrículo e dilatação dos sulcos. A cognição foi avaliada usando três escalas neurológicas: cognição global foi avaliada utilizando a Escala de Avaliação de Doença de

Alzheimer, subescala cognitiva, versão (ADAS-cog/MCI). A avaliação visual através de RM foi realizada por dois dos autores, sem conhecimento do diagnóstico clínico, para indicar atrofia do lobo temporal. A atrofia medial temporal foi avaliada em imagens coronais de T1, utilizando uma escala de avaliação visual de 5 pontos, baseada na altura da formação hipocampal e no espaço circulante do fluido cerebrospinal. Uma graduação da atrofia medial temporal de 0 ou 1 é considerada normal; uma graduação de 2 ou mais corresponde à atrofia (VAN DE POL et al., 2007).

O presente trabalho não utilizou técnicas para mensurar hipoperfusão sanguínea, nem escalas de avaliação cognitiva. Nós utilizamos um método de inspeção visual de SACHDEV et al. (vide revisão do trabalho específico, abaixo) e um programa de volumetria, *Image J*, para quantificar o grau de atrofia cerebral em pacientes portadores de cardiomiopatia na doença de Chagas e pacientes portadores de outras cardiomiopatias.

Em outro trabalho, houve uma correlação entre volume cerebral e o prognóstico de dano cognitivo e demência. Neste estudo, foram utilizadas técnicas de mensuração computadorizada do volume da substância cinzenta, substância branca e fluido cerebrospinal, para avaliar atrofia cerebral, através da ressonância magnética (SMITH et al., 2008). No presente trabalho, utilizamos também técnicas de mensuração computadorizada para mensurar o volume cerebral, com o auxílio da TC.

O trabalho de Sachdev e colaboradores sugerem que elevados níveis de homocisteína no plasma sanguíneo em indivíduos idosos saudáveis, pode promover atrofia cerebral. O estudo examinou 36 pacientes voluntários saudáveis, com idade média de 71 anos. Os pacientes passaram por uma avaliação neuropsicológica detalhada usando uma bateria predeterminada de testes. Secções coronais de 4mm de espessura foram realizadas através de todo o cérebro, sendo realizada avaliações visuais dos ventrículos laterais, núcleos da base, putamen e tálamo, além das regiões frontal e temporal. Atrofia cortical foi classificada numa escala de 0 a 3 para as regiões frontal,

parietal e temporal e a soma das pontuações resultou no escore de atrofia cortical. Houve uma correlação maior entre a mensuração computadorizada em comparação com a escala visual e os níveis de homocisteína plasmática (SACHDEV et al., 2002). Em nosso trabalho, utilizamos a mesma metodologia descrita por Sachdev e colaboradores para graduar a atrofia cerebral por inspeção visual e observamos, de formas semelhantes, que a inspeção visual é menos sensível para detectar alterações de volume cerebral entre grupos de estudo.

6.2. Associação entre atrofia cerebral e disfunção cognitiva

Discutidas as técnicas de imagem que podem definir o volume cerebral, qual seria a importância de determinar o volume cerebral nas doenças neurológicas? Quanto ao volume cerebral total e regional, a resposta é que diversos trabalhos têm correlacionado volume cerebral ao grau de disfunção cognitiva.

O estudo de Kobari e colaboradores avaliou pacientes portadores de demência do tipo Alzheimer e quatorze com demência multinfarto (MID), fez uma correlação dos achados em RM e TC, comparando atrofia cerebral e alteração cognitiva. Eles utilizaram, para avaliação cognitiva, exames médicos, neurológicos, além de testes de avaliação cognitiva (KOBARI M et al., 1990).

Dois outros estudos com pacientes portadores de demência, avaliaram o grau de disfunção cognitiva e correlacionou com grau de atrofia cerebral. Foram utilizados testes de avaliação cognitiva para diagnosticar alterações cognitivas e a RM, através de inspeção visual, para mensurar grau de atrofia cerebral (VAN DE POL et al., 2007 e SMITH et al., 2008).

No presente trabalho, foram realizados testes de avaliação cognitiva em alguns pacientes; entretanto, o nosso objetivo foi usar a TC e através da volumetria e mensurar o grau de atrofia

cerebral, não sendo possível analisar a totalidade dos indivíduos para disfunção cognitiva, correlacionando com os dados tomográficos.

Um estudo realizado com pacientes portadores de esquizofrenia mostrou que esta doença esteve associada a um maior volume ventricular e atrofia cerebral quando comparado a controles normais. Os autores relataram que outros estudos não mostraram a associação entre sintomatologia negativa e o aumento do ventrículo e que o caso de atrofia cortical é digno de atenção, pois essa anormalidade parece estar associada com algumas alterações cognitivas (D'AMATO et al., 1992). O trabalho utilizou escaneamento de TC em pacientes comparados a um grupo controle. As análises de imagem foram conduzidas por um avaliador, sem conhecimento dos pacientes e controles. As medidas cerebrais foram comparadas por análises de variações entre pacientes e controles sendo utilizadas técnicas de inspeção visual e o planímetro mecânico assistido por computador. Eles sugeriram que a atrofia cortical pode estar relacionada com alterações cognitivas.

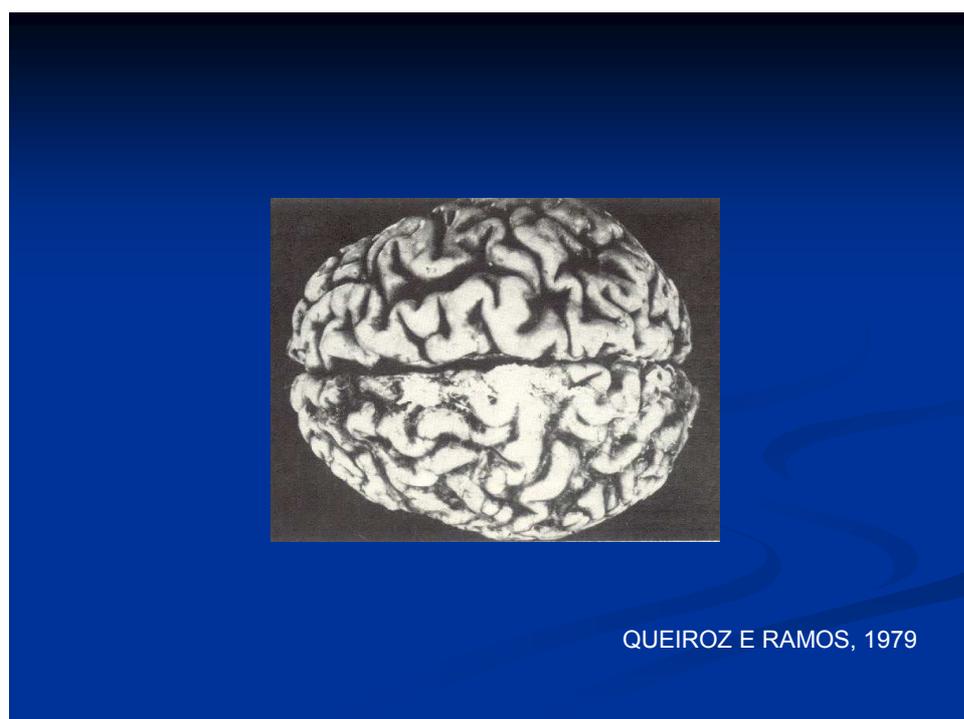
Em outro trabalho com esquizofrênicos, foram utilizados testes contendo uma série de sequências motoras: tempo de reação visual e acústica, teste de uniformidade, tracejado da linha, alvo e batida, realizados com a mão direita e esquerda, bem como a utilização da TC, mostrando sinais de atrofia cerebral e aumento no tamanho dos ventrículos do cérebro. Para demonstrar o aumento dos ventrículos, foi usado o planímetro manual assistido por computador (CLASSEN W, AND FRITZE J., 1989).

6.3. Atrofia cerebral na doença de Chagas

Só encontramos dois estudos publicados relacionando atrofia cerebral com pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica. Nenhum trabalho de imagem *in vivo* do cérebro foi descrito até hoje. Em um dos estudos realizados por Queiroz e Ramos (QUEIROZ e RAMOS, 1979), foram feitas necropsias completas de 38 indivíduos com exames sistemáticos de todos os órgãos, sendo o

diagnóstico de cardiomiopatia dilatada idiopática, feito segundo orientação da Organização Mundial de Saúde. Os encéfalos foram fixados em formol a 10% em suspensão, por período variável de 25 a 30 dias e os blocos retirados para estudo histológico foram submetidos à técnica habitual de inclusão em parafina, cortados à espessura de 5micrômetros, corados pela hematoxilina e eosina. Os prontuários clínicos foram consultados para obtenção de dados pessoais, particularmente referentes ao tempo de doença, grau de insuficiência cardíaca; os protocolos de necropsia foram consultados para avaliação de dados macroscópicos e do peso do encéfalo. O estudo do peso foi efetuado dividindo-se os pacientes de acordo com a faixa etária e em relação com o gênero. De cada grupo foi obtida a média aritmética e desvio padrão dos pesos do encéfalo normal do brasileiro em material publicado por Razo e Tafuri. O estudo conclui que é importante observar que a atrofia cerebral descrita na cardiomiopatia chagásica, também relacionada aos fenômenos anóxicos da ICC não foi freqüente nos pacientes com cardiomegalia idiopática. Três casos de indivíduos numa faixa etária entre 65 e 76 anos, apresentaram alterações atróficas cerebrais da senilidade, ao contrário ao que se vê na doença de Chagas, onde os casos de atrofia cerebral foram vistos na faixa etária mais baixa, entre 31 e 50 anos (QUEIROZ e RAMOS, 1979).

Fig. 20:



O nosso trabalho é o primeiro estudo a investigar através da neuroimagem o cérebro de pacientes com doença de Chagas. Uma série patológica anterior demonstrou achados de infartos cerebrais e de atrofia cerebral mais freqüente em 114 pacientes com doença de Chagas quando comparada a 38 pacientes com o cardiomiopatia dilatada idiopática, mas não os controlou para os fatores que conhecidamente afetam o volume do cérebro, como a idade e o gênero (QUEIROZ e RAMOS, 1978). Nosso estudo confirmou a presença de atrofia mais freqüente do cérebro dos pacientes com doença de Chagas.

Os trabalhos realizados por Queiroz, com pacientes que apresentavam cardiomiopatia idiopática são extremamente relevantes, e até podemos citar como um marco para os trabalhos relacionados com atrofia cerebral em pacientes portadores de cardiomiopatia na doença de Chagas. Em comparação ao nosso trabalho, Queiroz realizou o estudo de encéfalos de pacientes chagásicos, através de necropsias. Não houve pareamento por idade e gênero, fatores que conhecidamente afetam o volume cerebral. Os autores também comentam que, se a atrofia cerebral descrita na forma crônica cardíaca da doença de Chagas dependesse só dos fenômenos anóxicos da ICC, como foi sugerido em outros trabalhos, seria de se esperar que em pacientes com CMI, em que o quadro clínico hemodinâmico muito se assemelhasse ao da cardiopatia chagásica, os encéfalos apresentassem um grau de atrofia muito semelhante.

Nosso trabalho estudou o encéfalo de setenta e nove pacientes portadores de cardiomiopatia chagásica e outras cardiomiopatias, pareados por idade e gênero. Para a avaliação do volume cerebral, utilizamos a TCC, que é uma técnica mais amplamente disponível em nosso meio, mensuramos o volume cerebral total e volume dos ventrículos. Para isso, as imagens foram avaliadas através de inspeção visuais por um avaliador cego quanto aos dados clínicos dos pacientes e utilizamos também um programa de imagem computadorizada (Imagem J), para determinar volumetria quantitativa. Essas mensurações, reforçam a fidedignidade do nosso trabalho, quando comparado com os trabalhos de Queiroz.

6.4. Repercussões cerebrais da doença de Chagas

A forma cerebral na forma crônica da doença de Chagas foi sugerido pelo próprio autor nos seus relatos descritivos iniciais (CHAGAS, 1911). No entanto, diversos autores questionaram a especificidade dos achados cerebrais, atribuindo o dano cerebral como secundário à disfunção cardíaca, com hipoperfusão crônica e múltiplos infartos embólicos (PITELA, 1984; QUEIROZ e RAMOS, 1978; QUEIROZ e RAMOS, 1979). O principal motivo para esta interpretação se deve à ausência de infiltrados inflamatórios na maioria dos encéfalos avaliados na forma crônica da doença. No entanto, há dados na literatura correlacionando a ativação inflamatória sistêmica (níveis de TNF alfa e IL-6) com atrofia cerebral, mesmo na ausência de infiltrado inflamatório cerebral (JEFFERSON et al., 2007).

Castro e colaboradores realizaram um estudo clínico epidemiológico sobre a doença de Chagas no município de Mambaí em Goiás. Eles utilizaram exames neurológicos visando detectar alterações do sistema nervoso. Os autores concluíram Haver na área estudada uma relação de significância entre arreflexia e doença de Chagas. (CASTRO CN et al., 1977).

Se a atrofia cerebral descrita na forma crônica cardíaca da doença de Chagas dependesse só dos fenômenos anóxicos da ICC, como foi sugerido em outros trabalhos, seria de se esperar que em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática, no qual o quadro clínico hemodinâmico muito se assemelha ao da cardiopatia chagásica, os encéfalos apresentassem um grau de atrofia muito semelhante (QUEIROZ e RAMOS, 1978). No presente trabalho, o grau de disfunção cardíaca foi semelhante nos dois grupos, que também foi pareado por idade e gênero. Portanto, o achado de atrofia cerebral mais importante no grupo de CDC não pode ser explicado pelo grau de dano miocárdico, e sim por algum fator próprio do parasito ou da resposta inflamatória por ele desencadeada.

Na série patológica, a perda neuronal na camada de células de Purkinge do cerebelo, os núcleos talâmicos e a necrose laminar cortical foram interpretados como representando alterações secundárias à insuficiência cardíaca congestiva, assim como o volume médio do cerebelo e a quantidade de infartos territoriais e lacunares não interferiram na mensuração e quantificação do volume cerebral. Entretanto, esta interpretação não explica nossos achados, desde que a gravidade da doença cardíaca era a mesma ao comparar os pacientes com CDC aos pacientes com OC. Os focos raros da inflamação ativa do cérebro, sem parasitas, foram encontrados em somente três de 79 pacientes ao combinar ambas as séries patológicas (QUEIROZ e RAMOS, 1978 e QUEIROZ e RAMOS, 1979). Diante destes dados, ou a atrofia do cérebro representa as conseqüências da inflamação do cérebro na fase aguda da DC, ou a quantidade de inflamação ativa do cérebro não era detectável pelo estudo histo-patológico convencional do cérebro (somente a coloração com hematoxilina-eosina foi realizada naquela época).

Nosso estudo não encontrou mais infartos do cérebro nos pacientes com CDC. Uma explanação possível é que o número de infartos detectados nesta população predominante sem história de acidente vascular cerebral era pequeno, o que aumenta a possibilidade de um tipo erro do tipo II. Uma explanação adicional é que TC não-contrastada é uma técnica insensível para detectar pequenos infartos corticais, subcorticais ou peri-ventriculares. Estudos adicionais usando a imagem de ressonância magnética poderiam melhor quantificar a doença e infartos corticais pequenos.

7. CONCLUSÕES

Após avaliar os achados na tomografia computadorizada de crânio de indivíduos portadores de cardiomiopatia na doença de Chagas, comparado com paciente com outras cardiomiopatias, pareados por idade e gênero, concluímos:

1. O volume cerebral foi menor em pacientes chagásicos quando comparado a pacientes não-chagásicos;
2. Apesar de alguns pacientes chagásicos apresentarem dilatação dos ventrículos cerebrais, o grau de dilatação foi semelhante ao grupo de pacientes não-chagásicos;
3. O número de infartos lacunares e territoriais não foi significativamente diferente entre os grupos de pacientes chagásicos e não chagásicos;
4. A causa da atrofia cerebral no paciente chagásico permanece desconhecida, visto que não foram detectados sinais de isquemia cerebral ou hipoperfusão significativamente diferentes entre os grupos chagásico e não-chagásico.

REFERÊNCIAS

1. AMATO TD, ROCHET T, DALERY J, LAURENT A, CHAUCHAT JH, TERRA JL, MARIE-CARDINE M. Relation between symptoms rated with the positive and negative syndrome scale and brain measures in schizophrenia. *Psychiatry Research* 1992;449:55-62.
2. ARAS R, VEIGA M, GOMES I, MOTA G, RODRIGUES B, RABELO R, GUZMAN-BRACHO C, MELO A: Prevalence of Chagas' disease in Mulungu do Morro northeastern Brazil. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:441-443.
3. AY H, FURIE KL, SINGHAL A, SMITH WS, SORENSEN AG, KOROSHETZ WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58:688-697.
4. BRENER Z, ANDRADE Z. *Trypanossoma Cruzi e Doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979.
5. BRENER Z, ANDRADE ZA, BARRAL-NETO M. *Trypanosoma Cruzi e Doença de Chagas*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.
6. BURNS A, JACOBY R, PHILPOT M, LEVY R. Computerized tomography in Alzheimer's disease. Methods of scan analysis, comparison with normal controls, and clinical/radiological associations. *Br J Psychiatry* 1991;159:609-614.
7. CASTRO CN, MACÊDO V, PRATA A. *Alterações neurológicas em uma área endêmica de doença de Chagas*. Núcleo de medicina tropical. Universidade de Brasília, 1977.

8. CASTRO SC, MARCELINO PC, SANTOS MB, BACALÃI JS. Cerebrovascular disorders in Uberlândia:II. Epidemiology and clinic medicine. Arq Neuropsiquiatr 1986;44:139-146.
9. CHAGAS C. Nova entidade mórbida do homem: resumo geral de estudos etiolojicos e clinicos. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1911;3:219-275.
10. CHAGAS C. Processos patogênicos da tripanossomíase americana. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1916;8:5-40.
11. CHAGAS C. Descoberta do Trypanosoma Cruzi e verificação da tripanossomíase americana. Retrospecto Histórico: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1922;15:67-76.
12. CHAGAS C. Coletânea de trabalhos científicos. Universidade de Brasília. Brasília 1981;883:107-165.
13. CLASSEN W, FRITZE J. Ventricular size, cognitive and psychomotor performance, and laterality in schizophrenia. Psychiatry Research 1989;29:267-269.
14. COURA JR, ANUNZIATO N, WILLCOX HPF. Morbidade da doença de Chagas: I Estudo de casos procedentes de vários estados do Brasil, observados no Rio de Janeiro. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1983;78:362-372.
15. COURA JR, ABREU LL, PERREIRA JB, WILLCOX HP. Morbidade da doença de Chagas. IV. Estudo longitudinal de dez anos em Pains e Iguatama, Minas Gerais, Brasil. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 1985;80:73-80.

16. FOERCH C, MISSELWITZ B, SITZER M, BERGER K, STEINMETZ H, NEUMANN-HAEFELIN T; ARBEITSGRUPPE SCHLAGANFALL HESSEN. Difference in recognition of right and left hemispheric stroke. *Lancet* 2005;366:392-393.
17. JEFFERSON AL, MASSARO JM, WOLF PA, SESHADRI S, AU R, VASAN RS, LARSON MG, MEIGS JB, KEANEY JF JR., LIPINSKA I, KATHIRESAN S, BENJAMIN EJ, DECARLI C. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2007;68:1032-1038.
18. KOBARI M, MEYER JS, ICHIJO M, ORAVEZ WT. Leukoaraiosis: Correlation of MR and CT findings with blood flow, atrophy and cognition. *Am J Neuroradiol* 1990;11:273-281.
19. VAN DE POL LA, KORF ES, VAN DER FLIER WM, BRASHEAR HR, FOX NC, BARKHOF F, SCHELTENS P. Magnetic resonance imaging predictors of cognition in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007;64:1023-1028.
20. LAURIE LB, PATRÍCIA AB. Cerebellar atrophy as a CT marker for mixed dementia. *Biol Psychiatry* 1992;31:520-524.
21. MANGONE CA, SICA REP, PEREYRA S, GENOVESE O, SEGURA E, RIARTE A, SANZ OP, SEGURA M. Cognitive impairment in human chronic Chagas disease. *Arq Neuropsiquiat* 1994; 52 (2): 200-203.
22. MINISTÉRIO DA SAÚDE / FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE (MS / FUNASA). Controle da doença de Chagas. Diretrizes Técnicas. Brasília, 1994.

23. OLIVEIRA-FILHO J, VIANA LC, MELO RMV, FAICAL F, TORREAO JA, VILLAR FABA, REIS FJFB. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas disease cohort. *Stroke* 2005;36:2015-2017.
24. PITELLA JE. Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:105–115.
25. QUEIROZ AC. Estudo anatomo-patológico do encéfalo na forma crônica da doença de Chagas. *Revista de Patologia Tropical* 1978;7:134-145.
26. QUEIROZ, A.C.; RAMOS, E.A. Estudo anátomo-patológico do encéfalo na cardiomegalia idiopática. *Arq Neuropsiquiatr* 1979;37:405-411.
27. SACHDEV PS, VALENZUELA M, WANG XL, LOOI JC, BRODATY H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology* 2002;58:1539-1541.
28. SILVEIRA HJ, MOZART ON, NORBERG NA PEA. Prevalência e formas clínicas de *Trypanosoma Cruzi* em candidatos a doadores de sangue no Brasil. *Revista Saúde Pública* 2003;37:807-809.
29. SMITH EE, EGOROVA S, BLACKER D, KILLIANY RJ, MUZIKANSKY A, DICKERSON BC, TANZI RE, ALBERT MS, GREENBERG SM, GUTTMANN CRG. Magnetic resonance imaging white matter hiperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 2008;65:94-100.

30. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Chagas' disease. In: Sixth Programme Report of WHO. Special Programme from research and training in tropical diseases. Document TDR, World Bank, 1991.

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Projeto de Pesquisa: Fatores de Risco para Cardioembolia Cerebral na Doença de Chagas.
Pesquisadores Responsáveis: Jmary Oliveira Filho e Francisco Reis.

Justificativa e Objetivo

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

Procedimentos

O estudo será desenvolvido no Ambulatório de Cardiopatias do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (HUPES) com cerca de 100 pacientes. Como parte do estudo, todos os participantes serão avaliados por um dos pesquisadores responsáveis e responderão a um questionário estruturado, receberão ligações telefônicas periódicas para informar sobre o estado de saúde, e farão 2 tomografias computadorizadas do crânio. As ligações telefônicas e seguimento clínico serão de 3 em 3 meses por um período de 1 (hum) ano. A tomografia computadorizada do crânio é um exame que mostra radiografias do cérebro. Para realizar esse exame, os participantes irão comparecer ao HUPES em dia previamente agendado, deitarão em uma mesa de exame, e aguardarão cerca de 15 minutos enquanto o aparelho tira várias radiografias do cérebro. Não serão administrados medicamentos ou intervenções cirúrgicas como parte desse estudo.

Esclarecimentos sobre a pesquisa

Sua assistência médica continuará sendo realizada no HUPES. Qualquer dúvida sobre a pesquisa poderá ser esclarecida por um dos pesquisadores (Dr. Jmary Oliveira Filho – tel. 399-6454, e Francisco Reis – tel.).

Riscos e Benefícios

A tomografia computadorizada gera uma pequena quantidade de radiação. Esse exame é realizado rotineiramente para uma série de doenças cerebrais.

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

Liberdade de Recusa ou Desistência

A participação nesse estudo é voluntária. Caso não queira participar nesse estudo, seu cuidado médico continuará a ser o mesmo de qualquer outro paciente no HUPES. Em qualquer momento poderá desistir do estudo sem que isto afete os cuidados médicos a que tem direito.

Sigilo e Privacidade

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

Custos

Não haverá gastos por parte dos pacientes. Não haverá reembolso ou remuneração pela participação nesse estudo.

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

Paciente

Data

Pesquisador

Data

Testemunha 1

Data

Testemunha 2

Data

Chagas disease-associated brain atrophy: A new clinical entity?

Jamary Oliveira-Filho¹, Rodrigo M. Vieira-de-Melo¹, Paulo S.O. Reis¹, Jesângeli S. Dias¹, Amanda M. Lacerda¹, Iuri S.N. Ribeiro¹, Carolina C.S. Santos¹, Daniela F. Menezes¹, Leila C. Viana¹, Pedro A. P. Jesus¹, Antonio A. Lopes¹, Francisco J. F. B. Reis¹, Karen L. Furie².

¹Cardiomyopathy and Stroke Clinics, Federal University of Bahia, Brazil.

²Stroke Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

Key words: 1. Chagas disease; 2. American trypanosomiasis; 3. Cognition; 4. Cerebrovascular disorders.

Word count (abstract, text, tables, references):

Corresponding author:

Jamary Oliveira-Filho, MD, PhD.

Rua Waldemar Falcão, 2106, ap. 201: Horto Florestal

Salvador, BA 40296-710

BRASIL

Tel./FAX: +55-71-3334-8603

Email: jamaryof@ufba.br

ABSTRACT

Background: Chagas disease (CD) remains a major cause of cardiomyopathy and stroke in developing countries. Brain involvement in CD has been attributed to cardiac disease, resulting in chronic brain ischemia due to hypoperfusion and/or multiple infarcts. However, cognitive impairment in CD may occur independently of cardiac disease. Therefore, we aimed to investigate

head computed tomography (CT) findings in patients with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) in comparison with other cardiomyopathies (OC).

Methods: We studied 73 patients with CDC or OC matched for age and gender. These patients underwent head computed tomography, rated by an investigator blinded to all clinical information. Head CT was rated for the presence of lacunar or territorial infarcts, as well as for measuring the total volumes of the brain, cerebellum and ventricles.

Results: Total brain volume was smaller in CDC as compared to OC patients (1118 +/- 147 vs. 1320 +/- 199 cm³, p<0.0001). Cerebellum and ventricle volumes did not differ between both groups. The proportion and number of brain infarcts was also similar in both groups.

Discussion: Chagas disease is associated with brain atrophy independently of cardiac disease. Brain atrophy, rather than multiple infarcts, seems to represent the main anatomical substrate of cognitive impairment in Chagas disease.

Chagas disease (CD) is a chronic infection caused by the protozoal parasite *Trypanosoma cruzi*, affecting primarily the heart and/or the digestive system(1). Over 16 million people are infected worldwide(2), mostly in South America, but cases have been described in immigrants(3), raising concerns on possible blood-born transmission(4).

A cerebral form of CD was suggested in Chagas' original series(5), but later refuted by other authors, who rarely identified active brain inflammation, attributing most brain involvement to cardioembolic stroke(6-8). However, cases of active brain inflammation have been described in immune suppressed patients(6), and brain atrophy was found more frequently in CD patients when compared to patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in one pathological series(8). There are no "in vivo" neuroimaging studies in Chagas disease patients to confirm this association. Clinically, patients with Chagas disease manifest cognitive impairment in various cognitive domains such as working memory and visuo-spatial abilities(9). In the present study, our objective

was to compare computed tomography findings in patients with CD cardiomyopathy (CDC) as compared to other cardiomyopathies (OC).

PATIENTS AND METHODS

A random sample of patients was evaluated from a cardiomyopathy clinic in a university-based outpatient center. Approximately 50 patients are seen on a weekly basis in this clinic with a clinical diagnosis of congestive heart failure. Patients who arrived in the clinic each day were consecutively screened through chart reviews for inclusion and exclusion criteria. Potential candidates were then consented for study participation. For inclusion, patients required a clinical diagnosis of congestive heart failure and an echocardiogram performed within one year of study entry. Signed informed consent was obtained in all patients. Matching for age and gender started after the first 50 patients (25 each with CDC and OC) were included. Planned recruitment was 50 patients in each group, but due to technical problems in the CT scanner the study was prematurely interrupted.

A full neurological examination including the NIH Stroke Scale was performed by an investigator certified in performing the scale. Stroke history was not an exclusion criterion as long as NIH Stroke Scale score was zero. All patients were subjected to a structured interview with prospective collection of demographic data, cerebrovascular risk factors, medications currently used, most recent electrocardiogram and transthoracic echocardiogram. Hypertension was defined by at least two blood pressure measurements above 140/90mmHg or by previous anti-hypertensive medication use, except when used strictly for congestive heart failure or angina control. Diabetes was considered present when the patient previously used anti-diabetic medications. Coronary artery disease was defined by a previous history of myocardial infarction, angina or coronary artery revascularization or angioplasty procedures. New York Heart Association heart failure functional class, supine blood pressure and heart rate were obtained on admission. Cardiomyopathy etiology was defined by the attending cardiologist and Chagas disease confirmed by appropriate serology

(hemagglutination or immune-fluorescence tests). The present study was approved by the hospital ethics committee.

Head computed tomography (CT) was performed in patients with CDC and OC. Axial cuts were obtained from base of skull to vertex with 5mm intervals at the posterior fossae and 10mm intervals at the supra-tentorial region. A blinded rater (J.O.-F.) evaluated head CT findings, quantifying the number of lacunar and territorial infarcts and another blinded rater (P.S.O.R.) measured volumes of the brain, ventricles and cerebellum using ImageJ 1.34S software. Total volumes were calculated by multiplying the area of the specific region of interest on axial CT by the slice thickness.

For statistical analyses, the Mann-Whitney U test was used for comparisons of continuous variables between the two groups. Fisher's exact test was used to compare categorical data between the CDC and OC groups.

RESULTS

Seventy-three patients underwent CT between January 2003 and June 2005 (Table). Chagas disease was present in 41 patients. Cardiomyopathy etiologies in the OC group (32 patients) were hypertensive dilated cardiomyopathy in 13 (41%), dilated ischemic cardiomyopathy in 5 (16%), idiopathic dilated cardiomyopathy in 5 (16%) and other dilated cardiomyopathies in 9 (27%). Baseline characteristics showed more frequent cerebrovascular risk factors in patients with OC, such as hypertension and coronary artery disease. CDC and OC groups were highly comparable in regards to age and gender, variables known to affect brain volume. Cardiac disease severity was similar in both groups (mean ejection fraction of 44% in CDC vs. 42% in OC groups, $p=0.647$), although left ventricle diameters were slightly larger in patients with OC.

In CT evaluations, the number of brain infarcts was similar in both groups. However, brain volumes were significantly lower in CDC patients as compared to OC patients (1118 +/- 147 vs. 1320 +/- 199 cm³, p<0.0001). Volumes of cerebellum and ventricles did not differ between both groups. In the Figure, an example of Chagas-associated brain atrophy is shown in comparison with an age and gender-matched control.

DISCUSSION

This is the first study to investigate *in vivo* imaging of the brain in Chagas disease. One previous pathological series has demonstrated findings of more frequent brain infarcts and atrophy in 114 CD patients when compared to 38 patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, but did not control for factors known to affect brain volume, such as age and gender(8). Our study confirmed this finding of more frequent brain atrophy in patients with CD. The pathophysiology behind this brain atrophy is speculative. In pathological series, neuronal loss in cerebellar Purkinje cell layer, thalamic nuclei and cortical laminar necrosis was thought to represent chronic ischemic changes from congestive heart failure(7, 8). However, this interpretation does not explain our findings, since severity of cardiac disease was the same when comparing CDC to OC patients. A recent report from the Framingham cohort has associated the degree of brain atrophy to increased systemic inflammation (high IL-6 and TNF-alfa levels) in normal volunteers (10). Both IL-6 and TNF-alfa production are associated with chronic Chagas disease(11, 12). Thus, we hypothesize that chronic

inflammation in Chagas disease may underlie the mechanism for a progressive form of brain atrophy.

Our study did not find more brain infarcts in patients with CDC. One possible explanation is that the number of infarcts detected in this predominantly stroke-free population was small, which increases the chance of a type II error. An additional explanation is that non-contrast CT is an insensitive technique to detect small cortical, subcortical or peri-ventricular infarcts. Further studies using magnetic resonance imaging could better quantify small vessel disease, white matter disease and small cortical infarcts.

In conclusion, Chagas disease was associated with more frequent brain atrophy in comparison with patients with other cardiomyopathies, independently of age or severity of cardiac disease. Further investigation into the mechanisms responsible for this finding could impact our strategies toward primary prevention of cognitive changes in Chagas disease patients.

REFERENCES

1. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:516-518.
2. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1991;811:1-95.
3. Frank M, Hegenscheid B, Janitschke K, Weinke T. Prevalence and epidemiological significance of *Trypanosoma cruzi* infection among Latin American immigrants in Berlin, Germany. *Infection* 1997;25:355-358.

4. Reesink HW. European strategies against the parasite transfusion risk. *Transfus Clin Biol* 2005;12:1-4.
5. Chagas C. Nova entidade mórbida do homem. Rezumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1911;3:219-275.
6. Pittella JE. Central nervous system involvement in Chagas' disease. An updating. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993;35:111-116.
7. Pittella JE. Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:105-115.
8. de Queiroz AC, Ramos EA. [Anatomo-pathological study of the brain in idiopathic cardiomegaly]. *Arq Neuropsiquiatr* 1979;37:405-411.
9. Mangone CA, Sica RE, Pereyra S, et al. Cognitive impairment in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:200-203.
10. Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, et al. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2007;68:1032-1038.
11. Crema E, Monteiro Ide O, Gomes MG, Silva AA, Rodrigues Junior V. Evaluation of cytokines (MIG, IFN-gamma, TNF-alpha, IL-4, IL-5, and IL-10) during the different evolutive phases of chagasic esophagopathy. *Clin Immunol* 2006;119:213-218.
12. Chandrasekar B, Melby PC, Troyer DA, Freeman GL. Induction of proinflammatory cytokine expression in experimental acute Chagasic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;223:365-371.

Table. Clinical, demographic and imaging characteristics in 73 patients undergoing head CT, with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) and other cardiomyopathies (OC). CAD = coronary artery disease, LVSD = left ventricle systolic diameter, LVDD = left ventricle diastolic diameter.

Variable	CDC (n=41)	OC (n=32)	p
Age, mean \pm SD	56 \pm 10	56 \pm 10	0.906
Male gender, n (%)	15 (37)	13 (41)	0.810
Hypertension, n (%)	23 (56)	27 (84)	0.012
Diabetes, n (%)	6 (14)	4 (13)	1.000
CAD, n (%)	2 (5)	8 (25)	0.009
Stroke history, n (%)	14 (34)	9 (28)	0.583
Atrial fibrillation, n (%)	2 (7)	3 (12)	0.650
Ejection fraction, mean \pm SD	44 \pm 13	42 \pm 13	0.647
LVSD, mean \pm SD	47 \pm 10	52 \pm 11	0.063
LVDD, mean \pm SD	60 \pm 8	66 \pm 10	0.008
Brain volume, mean \pm SD	1119 \pm 147	1320 \pm 199	<0.001
Ventricle volume, mean \pm SD	49 \pm 24	56 \pm 24	0.203
Cerebellum volume, mean \pm SD	121 \pm 38	120 \pm 25	0.912
Number of right-hemisphere territorial infarcts, mean \pm SD	0.15 \pm 0.36	0.09 \pm 0.29	0.504
Number of right-hemisphere lacunar infarcts, mean \pm SD	0.15 \pm 0.422	0.03 \pm 0.177	0.153
Number of left-hemisphere territorial infarcts, mean \pm SD	0.15 \pm 0.358	0.09 \pm 0.296	0.504
Number of left-hemisphere	0.02 \pm 0.156	0.09 \pm 0.390	0.303

lacunar infarcts, mean \pm SD			
---------------------------------	--	--	--

Figure: Computed tomography example. Patient A, age 58, female with Chagas disease, ejection fraction=34%, total brain volume=1134ml. Patient B, age 56, female with idiopathic dilated cardiomyopathy, ejection fraction=35%, total brain volume=1494ml.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)