

# A RELAÇÃO ENTRE DOENÇA DE CHAGAS E A INCIDÊNCIA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

*Data de aceite: 02/06/2023*

### **João Marcos Alcântara**

Departamento de Neurocirurgia,  
Universidade Centro Atenas , Passos-MG,  
Brasil

### **Beatriz Lemos Baptistela**

Departamento de Neurocirurgia,  
Universidade Centro Atenas , Passos-MG,  
Brasil

### **Laura Marçal Silva**

Departamento de Neurocirurgia,  
Universidade Centro Atenas , Passos-MG,  
Brasil

### **André Tadeu Gomes**

Departamento de Neurocirurgia,  
Universidade Centro Atenas , Passos-MG,  
Brasil

### **Nícollas Nunes Rabelo**

MD, PhD  
Departamento de Neurocirurgia,  
Universidade Centro Atenas , Passos-MG,  
Brasil

**RESUMO: Introdução:** O acidente vascular encefálico (AVE), um fenômeno vascular com etiologia isquêmica ou hemorrágica, apresenta as doenças cardiovasculares (DCV) como um dos principais fatores de

risco. A exemplo, a Doença de Chagas predispõe uma maior chance de formação trombótica, e por conseguinte AVE.

**Objetivo:** Estudar a relação da incidência de AVEs em pacientes chagásicos.

**Metodologia:** Revisão sistemática baseada nas diretrizes PRISMA e de literatura com resumo de evidências, através de uma busca nas bases de dados. Foram incluídos trabalhos em português, inglês e espanhol. Foram excluídos artigos de revisão e aqueles que não contemplavam os descritores propostos. **Resultados:** A incidência de AVEi em pacientes com DC acompanha os locais em que a DC ainda é uma epidemia (Bahia, Minas Gerais e Goiás). A etiologia mais prevalente do AVEi foi cardioembólica, sendo que a chance de AVE é 1,56 maior do que em pacientes sem DC. Além disso, pacientes com DC crônica apresentaram baixa prevalência para trombose cardíaca esquerda e AVC, não recomendando, portanto, a profilaxia de uso de anticoagulantes rotineiramente.

**Conclusão:** Estima-se que o AVE ocorre em até 20% dos pacientes com a fase crônica de chagas, sendo o controle da HAS fundamental para prevenção do AVE.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Chagas, Acidente Vascular Encefálico; etiologia;

fisiopatologia; tratamento.

## THE RELATIONSHIP BETWEEN CHAGAS DISEASE AND THE INCIDENCE OF STROKE

**ABSTRACT: Introduction:** The cerebrovascular accident (CVA), a vascular phenomenon with ischemic or hemorrhagic etiology, presents cardiovascular diseases (CVD) as one of the main risk factors. For example, Chagas disease predisposes to a greater chance of thrombotic formation, and hence stroke. **Objective:** To study the relation of the incidence of strokes in chagasic patients. **Methodology:** Systematic review based on PRISMA guidelines and of literature with summary of evidence, through a database search. Papers in Portuguese, English and Spanish were included. Review articles and those that did not contemplate the proposed descriptors were excluded. **Results:** The incidence of CVAi in patients with CD follows the places where CD is still an epidemic (Bahia, Minas Gerais and Goiás). The most prevalent etiology of CVAi was cardioembolic, and the chance of CVAi was 1.56 higher than in patients without CD. Moreover, patients with chronic CD had a low prevalence for left heart thrombosis and stroke, thus not recommending the prophylaxis of anticoagulant use routinely. **Conclusion:** It is estimated that stroke occurs in up to 20% of patients with chronic Chagas' disease, with SAH control being fundamental for stroke prevention. **KEYWORDS:** Chagas disease, stroke; etiology; pathophysiology; treatment.

## INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), ou tripanossomíase americana, que foi descrita em 1909 pelo médico brasileiro Carlos Chagas<sup>1</sup>, sendo essa patologia uma antroprotozoose causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* (T. cruzi), e transmitida pelo vetor triatomíneo “barbeiro”, que pode causar doença aguda ou crônica com reativação em função de condições de imunodepressão<sup>2-5</sup>. Sua transmissão é relacionada aos vetores, ao agente e aos reservatórios, além de um conjunto de fatores socioeconômicos e culturais<sup>2,3,5</sup>.

A DC possui como um de seus mecanismo de ação, os eventos isquêmicos cerebrovasculares, principalmente o Acidente Vascular Encefálico (AVE), que resultam de uma intensa interação dos seus fatores de risco, como idade, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, dislipidemias, sedentarismo e hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>6,7</sup>. O mecanismo exato ainda não foi confirmado, mas sabe-se da associação a uma possível embolia cardiogênica, levando a formação de aneurismas apicais e trombos intracavitários<sup>8</sup>. Assim sendo, a DC é considerada uma das principais cardiopatias que evoluem ao quadro de AVE, resultando em graves sequelas, mau prognóstico e risco de morte a longo prazo<sup>9-12</sup>.

Relacionado à fisiopatologia da doença, ressalta-se que as principais complicações da DC ocorrem na fase crônica da doença, incidência de 40% dos casos, tem-se o acometimento cardíaco<sup>3-5</sup>. A cardiopatia chásica crônica (CCC) é essencialmente uma miocardiopatia dilatada em que a inflamação provocada pelo T. cruzi, usualmente de baixa intensidade<sup>2-5</sup>. Essa condição predispõe uma estase sanguínea nas câmaras cardíacas e uma maior chance de formações trombóticas, e por conseguinte AVE<sup>1</sup>.

Ademais, o risco de AVE é maior quando associado a fatores de risco como a presença de insuficiência cardíaca congestiva grave, bloqueio atrioventricular avançado, baixa fracção de ejeção, aneurisma apical e disfunção de ventrículo esquerdo (VE)<sup>11</sup>. No entanto, registros mostram doentes chagásicos sem fatores de risco vascular associados e sem evidência clínica de insuficiência cardíaca que também evoluíram para um AVE<sup>11</sup>.

O presente trabalho tem como objetivo desenvolver uma revisão sistemática, a qual fundamenta-se em ações pautadas na compreensão das complicações cerebrovasculares da DC, enfatizando a necessidade de estabelecer melhores técnicas para diagnosticar e tratar os pacientes portadores da DC e AVE.

## **METODOLOGIA**

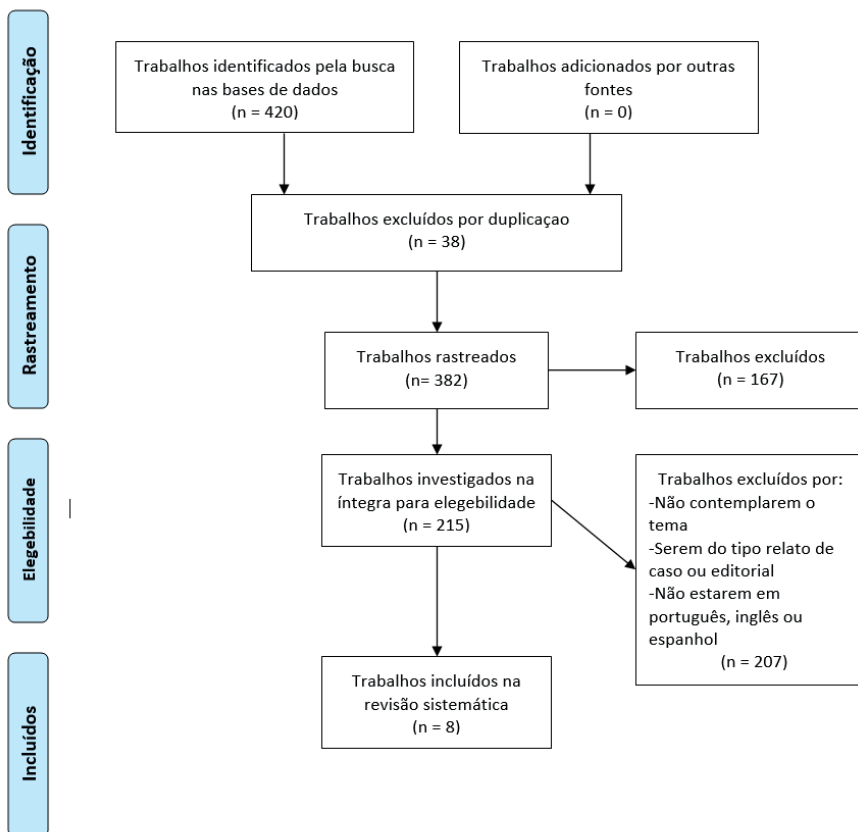
### **Identificação e seleção da amostra**

#### **Desenho do estudo**

Essa é uma revisão sistemática baseada nas diretrizes PRISMA e uma revisão de literatura com resumo das evidências encontradas. Foi realizada uma busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), LILACS e Scielo, no período de Abril a Agosto de 2021 com o objetivo de encontrar estudos relacionados ao AVE e a DC, utilizando as seguinte pergunta de pesquisa (PICO) “Existe relação entre a incidência de AVE em pacientes com Doenças de Chagas?”. A busca dos artigos foi realizada pelos quatro autores, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSh): “Acidentes Vascular Encefálico”, “Doença de Chagas”, “Stroke” and “Chagas Disease” inserindo o operador boleano “AND” entre os termos.

#### **Crítérios de inclusão e exclusão**

Como critérios de inclusão foram selecionados trabalhos em português, inglês e espanhol, publicados na íntegra, e não foi delimitado tempo de publicação do estudo. Foram excluídos artigos de revisão e aqueles que não contemplavam o tema e os descritores propostos. Todos os estudos pré-selecionados foram avaliados pelos autores e pelo orientador, para que depois fossem incluídos nos resultados finais do trabalho.



**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos artigos.

## RESULTADOS

Autor	Tipo de estudo	País	N	Chagas	Chagas e AVE	Tratamento	Diagnóstico	Principais resultados
Montanaro et al 2019	Transversal retrospectivo	Brasil	279	279 (100%)	279 (100%)	NI	NI	A incidência de AVEi em pacientes com DC acompanha os locais em que a DC ainda é uma epidemia. Bahia (61%) Minas Gerais (19%) e Goiás (16%)
Montanaro et al 2018	Transversal retrospectivo	Brasil	279	279 (100%)	279 (100%)	NI	NI	A etiologia mais prevalente do AVEi foi cardioembólica (53%). Também estavam relacionados com o desfecho alcoolismo, o valor inicial da Escala de Rankin modificada (ERm), diabetes, déficit cognitivo, patologias na bexiga e CHA2DS2-VASc >2, com p > 0,1
Guedes et al 2016.	Transversal	Brasil	65 (100%)	65 (100%)	NI	NI	Avaliação clínica completa, com ECG, raio- x de tórax contrastados de esôfago e colon, ecocardiograma 2D e Holter 24 horas.	Pacientes cardíacos: níveis baixos RNA mensageiro de GATA-3, FoxP3, AHR, IL-4, IL-9, IL-10 e IL-22, valores elevados de IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ em comparação com o grupo de pacientes indeterminados. Pacientes digestivos: níveis de GATA-3, IL-4 e IL-10 semelhantes aos dos pacientes indeterminados. Os cardiodigestivos: níveis elevados de TNF- $\alpha$ em comparação com os pacientes indeterminados e digestivos. Por fim, observou-se menores valores de GATA-3 e FoxP3 em doentes com risco de morte e AVC.
Montanaro, et al, 2016	Transversal retrospectivo	Brasil	86	86 (100%)	86 (100%)	NI	NI	Etiologia = 45% cardioembólica, 8,2% aterotrombótico e 45% indeterminado Grupo cardioembólico tem alto risco de embolia .

Lopes, et al, 1991	Caso-controle	Brasil	416	208 (50%)	Chagas e AVEi = 75%; Chagas e AVEh = 25%	NI	NI	Chance de AVE em chagas é 1,56 vezes menor do que em não chagásicos.
Montano, et al, 2019	Caso controle retrospectivo	Brasil	115	66 (57,4%)	2 (1,7%)	NI	ECG (Chagas) Tomografia computadorizada (64%) Ressonância magnética (26%) TC e RM (10%)	A topografia do AVC não é útil para determinar o diagnóstico etiológico
Bestetti R. 2017	Coorte	Brasil	125	79 (100%)	1 (1,26%)	70% IECA em doses máximas, 64% diuréticos e 56% digitais. 13% implante de marca-passo.	Anamnese, exame físico, ECG em repouso, testes sorológicos, ecocardiograma e raio-x de tórax. Quanto à mensuração da ICC foi utilizada a classificação funcional da NYHA, e para o AVC utilizado o Instituto Nacional de Perturbações Neurológicas e seus critérios.	Todos os participantes apresentaram moderada ICC, 70% faziam uso de IECA em doses máximas, 64% de diuréticos e 56% de digitais. 13% utilizavam um implante de marca-passo. O estudo indicou que os pacientes com doença crônica de Chagas apresentaram baixa prevalência para trombose cardíaca esquerda e AVC, não recomendando ,portanto, a profilaxia de uso de anticoagulantes rotineiramente.
Monteiro, et al, 2017	Coorte retrospectivo	Brasil	123	123 (100%)	42 (34,14%)	33 (78,6%) Varfarina 9 (21,4%) Dabigatran	Ressonância magnética Eletrocardiograma	As taxas de hemorragia foram baixas com o uso de warfarina e também no uso de dabigatran, sugerindo que estes medicamentos podem ser utilizados com segurança

Legenda: AVEi: Acidente Vascular Cerebral; DC: Doença de Chagas; NI: Não informado; ECG: Eletrocardiograma; AVEh: Acidente Vascular Hemorrágico; AVC: Acidente Vascular Cerebral; NYHA: New York Heart Association; IECA: Inibidor de Enzima Conversora de Angiotensina; TC: Tomografia Computadorizada; RM: Ressonância Magnética; ICC: Insuficiência Cardíaca Congestiva;

Tabela 1. Resumo dos estudos usados

Montanaro et. al. em um estudo transversal multicêntrico retrospectivo analisou prontuários de pacientes com Doenças de Chagas da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação com indícios de Acidente Vascular Encefálico à admissão, a fim de descrever epidemiologicamente e geograficamente o perfil desses doentes. Inicialmente, foram selecionados 449 prontuários, de modo que ao final da exclusão daqueles que não possuíam Chagas ou AVEi foram incluídos 279 pacientes. A média de idade foi de 61 anos com prevalência do sexo feminino (65%). Assim, a distribuição geográfica indicou uma maior prevalência nas áreas em que a infecção pelo *T. cruzi* ainda é endêmica, sendo demonstrado pelo estado da Bahia (61%), seguido por Minas Gerais (19%) e Goiás (16%). O estudo também indicou que 45% dos doentes mudaram de estado em algum momento de suas vidas, sendo que a maioria foi em busca de melhores condições. Outros fatores de risco associados à ocorrência de AVEi em pacientes com DC foram obesidade; sendo mais prevalente no norte e nordeste, e alcoolismo; no sul e sudeste. Apenas 22% do total dos pacientes usava uma terapia de anticoagulação, sendo que apenas 13% estavam concentrados na região nordeste. Por fim, os autores destacam que as diferentes distribuições geográficas justificam-se pelo diferente acesso à saúde de cada região e afirmam a importância da criação de políticas públicas para corrigir as desigualdades quanto às regiões endêmicas.

Montanaro et. al., com o mesmo grupo de pacientes abordou de forma diferente os dados, a fim de estudar os fatores de risco associados à mortalidade e recidiva de AVEi em pacientes com Doença de Chagas. Os doentes foram divididos em dois grupos inicialmente; os sobreviventes (90%) e os não-sobreviventes (10%). A etiologia mais comum apresentada foi cardioembólica (53%) no grupo dos sobreviventes, de modo que a cardiomiopatia dilatada estava presente em 19% deles. Também estavam relacionados com o desfecho alcoolismo, o valor inicial da Escala de Rankin modificada (ERm), diabetes, déficit cognitivo, doenças na bexiga e CHA2DS2-VASc >2, com  $p > 0,1$ . Quanto à recidiva, maiores de 60 anos apresentam uma chance 4,4% maior de apresentar um novo episódio, como também déficit cognitivo. ERm inicial, sexo feminino e etiologia cardioembólica. Por fim, os autores afirmam que para estabelecer uma relação causal entre os fatores de risco ainda são necessários novos estudos, a fim que não seja feita uma correlação acidental 4.

Pesquisa realizada por Guedes et. al. (2016) com o intuito de avaliar a associação entre marcadores inflamatórios (citocinas, fatores de transcrição da resposta imunitária adaptativa e INOS) e o risco de morte e de AVC de pacientes com diferentes formas clínicas da doença de Chagas, incluiu 65 pacientes com doença de Chagas na zona rural do Rio Grande do Norte, utilizando dois diferentes métodos sorológicos (Chagatest recombinante ELISA e HAI, e ensaio de imunofluorescência indireta), no período de 2011 e 2013. Como critérios de exclusão: possuir mais de 70 anos de idade, utilizar marcapasso cardíaco implantado, cardiopatia não chagásica, taquicardia ventricular sustentada, fibrilação ventricular ou diabetes. Os participantes foram submetidos a avaliação clínica completa,

com ECG, raio- x de tórax contrastados de esôfago e cólon, ecocardiograma 2D e Holter 24 horas. Posteriormente foram divididos em quatro formas clínicas da doença: cardíaco (n=17), digestivo (n=15), cardio digestivo (n=15) ou indeterminado (n=18). 15 indivíduos saudáveis foram incluídos no grupo controle. Neste contexto, os pacientes cardíacos apresentaram níveis baixos RNA mensageiro de GATA-3, FoxP3, AHR, IL-4, IL-9, IL-10 e IL-22, porém valores elevados de IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  em comparação com o grupo de pacientes indeterminados. Quanto aos pacientes digestivos, os níveis de GATA-3, IL-4 e IL-10 foram semelhantes aos dos pacientes indeterminados. Já o grupo de cardio-digestivos apresentaram níveis elevados de TNF- $\alpha$  em comparação com os pacientes indeterminados e digestivos. Por fim, observou-se menores valores de GATA-3 e FoxP3 em doentes com risco de morte e AVC, sugerindo um desequilíbrio inflamatório nos portadores de doença de Chagas crônica, associado a um elevado risco de morte e de AVC<sup>13</sup>.

Montanaro, et. al., em um estudo retrospectivo avalia a etiologia do AVCi em pacientes chagásicos usando os critérios de classificação Stop Stroke Study TOAST (SSS TOAST que classifica AVEi segundo sua provável fisiopatologia: aterosclerose de grandes artérias, cardioembólico, oclusão de pequenas artérias ou lacunar, outras etiologias e etiologia indeterminada) e avalia a eficácia da pontuação IPEC/FIOCRUZ de embolia na busca de pacientes com alto risco de AVC cardioembólico. Neste estudo, 96,5% apresentavam AVEi e 3,5% AVEh, desses 45% deles tinham etiologia cardioembólica, 8,2% aterotrombóticos, e 45% dos casos eram de etiologia indeterminada (p = 0,01). Ressaltando que os casos cardioembólicos 74% dos pacientes possuíam HAS, 9% DM, 53% dislipidemia e 46% eram tabagistas. A pontuação IPEC / FIOCRUZ (pontuação do Instituto de Pesquisa Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz para prevenção primária e secundária de AVC) mostrou que o grupo cardioembólico tinha alto risco de embolia (44 vs 14% nas outras causas, p = 0,03).

Portanto, o escore da FIOCRUZ não identifica de forma confiável os indivíduos com risco de AVC embólico<sup>14</sup>.

Por outro lado, o estudo de caso-controle de Lopes et. al. avalia a relação entre doença de Chagas e AVE, para isso analisou pacientes com e sem a doença de Chagas. Observou-se que dos chagásicos que tiveram AVE 75% foram isquêmicos e 25% hemorrágicos, já dos não chagásicos 31,3% foi isquêmico e 68,7% hemorrágico (p=0,0156). Conclui-se, por esse estudo, que a chance de um chagásico ter AVE é de 1,56 vezes menor de um não chagásico, independente do seu tipo (26,4% casos de AVE em não chagásicos e 19,7% em chagásicos). Sendo que, o número de AVEh foi muito menos frequente em chagásicos do que em não chagásicos, uma vez que nesse estudo todos os chagásicos com AVEh eram portadores de HAS, principal etiologia do AVEh, portanto a hemorragia em chagásicos se deve provavelmente a outras doenças associadas<sup>15</sup>.

Montanaro et. al., é um estudo caso controle retrospectivo que utilizou dados obtidos dos prontuários médicos eletrônicos da coorte de pacientes que apresentou acidente



vascular cerebral isquêmico e doença de chagas. Todos os pacientes que foram internados no serviço de reabilitação neurológica da SARAH Hospital Brasília e foram diagnosticados entre janeiro de 2009 e dezembro de 2013 foram incluídos na análise, e os pacientes foram acompanhados até 2017. Inicialmente, foram selecionados 115 prontuários, de modo que apenas 66 pacientes apresentaram Chagas e, desses, apenas 2 apresentaram AVE. Sobre o diagnóstico, os portadores de chagas foram diagnosticados pelo ECG, e para investigar o AVE 64% dos pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada, 26% à ressonância magnética e 10% em TC e RM. Por fim, os autores ressaltam que a topografia do AVC não é útil para determinar o diagnóstico etiológico<sup>16</sup>.

Um estudo realizado por Bestetti (2017) nesta revisão teve como objetivo estabelecer a prevalência de Acidente Vascular Cerebral (AVC) em uma amostra de doentes chagásicos, bem como identificar seus potenciais preditores clínicos. Os autores realizaram uma coorte com 79 pacientes, no período de Janeiro de 1990 a Junho de 1993. Estes participantes foram submetidos a anamnese, exame físico, eletrocardiograma (ECG) em repouso, testes sorológicos, ecocardiograma e raio-x de tórax. Quanto à mensuração da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) foi utilizada a classificação funcional da New York Heart Association (NYHA), e para o AVC foi definido motivos clínicos relacionados ao Instituto Nacional de Perturbações Neurológicas e seus critérios, considerando que o paciente de maneira súbita desenvolveu déficit focal neurológico persistente. Todos os participantes apresentaram moderada ICC, 70% faziam uso de inibidores de enzimas de conversão de angiotensina (IECA) em doses máximas, 64% em uso de diuréticos e 56% de digitálicos. 13% dos pesquisados utilizavam um implante de marcapasso. Como resultado, o estudo indicou que os pacientes com doença crônica de Chagas apresentaram baixa prevalência para trombose cardíaca esquerda e AVC, não recomendando, portanto, a profilaxia de uso de anticoagulantes rotineiramente. Entretanto, estes autores reiteram a necessidade de novas pesquisas, pois neste estudo não foram utilizados doentes com disfunção grave do miocárdio e os pacientes deveriam ter sido acompanhados desde o momento do diagnóstico da doença até a morte, para poder concluir que realmente a prevalência de AVC cardioembólico é raro em portadores da doença de Chagas<sup>17</sup>.

Monteiro, et. al, é um estudo retrospectivo envolvendo pacientes acompanhados no ambulatório de anticoagulação do Hospitalar Universitário Edgard Santos em Salvador, Brasil. Os dados foram obtidos dos prontuários médicos de janeiro 2011 a dezembro de 2014. Inicialmente, foram selecionados 123 prontuários de pacientes com chagas, de modo que ao final da exclusão daqueles que não possuíam Chagas ou AVE isquêmico foram incluídos 42 pacientes. Esses 42 pacientes apresentavam idade média de 62,9 anos, sendo 59,5% do sexo feminino (n = 25). O uso do medicamento varfarina foi relatado em 33 pacientes e o uso da dabigatrana foi registrado em nove pacientes. Como forma de diagnóstico, o estudo apenas relatou o uso de eletrocardiograma e ressonância magnética. Por fim, os autores destacaram que as taxas de hemorragia foram baixas com o uso de

warfarina e também no uso de dabigatran, sugerindo que estes medicamentos podem ser utilizados com segurança<sup>18</sup>.

## DISCUSSÃO

### Epidemiologia e Fatores de Risco

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a DC é uma doença tropical negligenciada, havendo aproximadamente de 6 a 7 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, a maioria na América Latina<sup>19</sup>. Estimativas recentes para 21 países latino-americanos, indicavam 5.742.167 pessoas infectadas por *T. cruzi*, das quais 3.581.423 (62,4%) eram residentes em nações da Iniciativa dos Países do Cone Sul, destacando-se a Argentina (1.505.235), o Brasil (1.156.821) e o México (876.458), seguidos da Bolívia (607.186)<sup>19</sup>. No entanto, a DC antes considerada apenas uma afecção parasitária endêmica, tem alcançado países não endêmicos, como exemplo os EUA<sup>19-21</sup>. Isso vem ocorrendo mediante o deslocamento de pessoas infectadas e por meio de outros mecanismos de transmissão, como resultado do intenso processo de migração internacional, se tornando um problema de saúde global, além de um fardo social e econômico<sup>20-21</sup>.

A DC possui entre seus mecanismos de ação, os eventos isquêmicos cerebrovasculares que têm ganhado destaque, uma vez que resultam em graves sequelas, mau prognóstico e risco de morte a longo prazo<sup>12,22</sup>. Todos esses mecanismos associam-se à ocorrência do AVE, sendo a primeira manifestação em pacientes com disfunção sistólica leve ou não detectada, ou seja, é uma das principais cardiopatias que evoluem ao quadro de AVE<sup>3,4</sup>. Atualmente, o AVE é a 2ª causa mais comum de óbito no mundo, mostrando a predominância dos eventos vasculares como causas de morte, além de ser o distúrbio neurológico mais incapacitante<sup>23</sup>. Entre eles, os AVEi são os mais comuns, representando até 85% dos casos<sup>24</sup>.

Estudos demonstram uma relação estreita entre a DC e o AVE, sendo descrito na literatura baseado em relatórios de autópsia, bem como de estudos de casos e de coorte, todos eles mostrando um aumento da prevalência do AVE isquêmico, especialmente durante a fase crônica da DC, na qual cerca de um terço dos pacientes com infecção do *T. cruzi* progride para a fase crônica<sup>3,4,14</sup>. Em vista disso, estima-se que possa ocorrer AVE em até 20% dos pacientes com a fase crônica de chagas<sup>25</sup>.

Além disso, a ocorrência do AVE em portadores da DC é resultado de uma intensa interação dos seus fatores de risco, como idade, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, dislipidemias, sedentarismo, fibrilação atrial e hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>4,14</sup>. Segundo alguns autores, a HAS é um dos principais fatores que aumentam a incidência de AVE, e está associada aos piores desfechos clínicos para os pacientes<sup>14,16</sup>. Porém, poucos estudos se concentraram na identificação de fatores associados à recorrência e

mortalidade dos AVE nos pacientes com chagas<sup>3,18</sup>. Até à data, estão disponíveis dados limitados que relacionam essas doenças e, dessa forma, a recorrência do AVE em pessoas com DC continuam a ser mal compreendidas<sup>4,16,18,19</sup>.

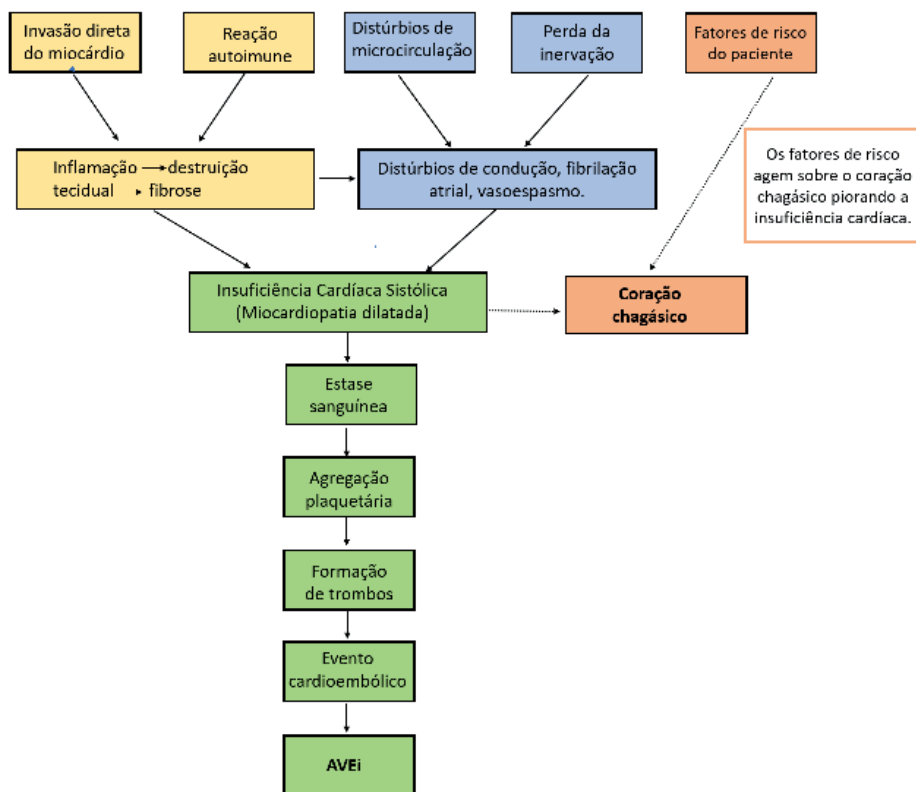
## Fisiopatologia

A DC possui, entre seus mecanismos de ação, os eventos isquêmicos cerebrovasculares que têm ganhado destaque, uma vez que resultam em graves sequelas, mau prognóstico e risco de morte a longo prazo<sup>8</sup>. A Doença de Chagas possui um amplo espectro de mecanismos fisiopatológicos que geram uma agressão sistêmica ao organismo. Dentre tais danos, destacam-se os eventos isquêmicos cerebrovasculares que possuem um mau prognóstico, podendo causar graves sequelas e, a longo prazo, aumentar consideravelmente a morbimortalidade dos pacientes portadores da doença<sup>26</sup>.

Diante de tal situação, é necessário salientar que as principais complicações da DC ocorrem na fase crônica da doença, sendo que, aproximadamente 40% dos acometido com essa doença evoluem para esse estágio, o qual gera um comprometimento cardíaco devido a invasão tecidual do parasita que lesa de forma direta os cardiomiócitos<sup>3-5</sup>. Assim, o parasita, ao avançar em seu ciclo de vida possui ação citotóxica e causa lise da célula parasitada, gerando um extravasamento de substâncias imunogênicas que irão propagar a resposta inflamatória, levando por fim a uma fibrose resultante do processo cicatricial do tecido cardíaco acometido.<sup>2-5</sup> Essa agressão intermitente, expõe o paciente a um quadro de Insuficiência Cardíaca Sistólica (miocardiopatia dilatada), levando principalmente à formação de trombos murais (intracavitários) no ventrículo esquerdo; causados pela discinesia ventricular (invasão e fibrose dos nervos), ou microtrombos no átrio esquerdo; gerados pela dilatação do mesmo, fibrilação atrial a qual leva a uma estase sanguínea e favorece a agregação plaquetária que pode levar a formação de trombos, os quais podem se deslocarem e causar um AVEi<sup>27</sup>. Novos estudos têm demonstrado ainda que ocorre uma autoimunidade por reação cruzada, comprometimento da inervação autonômica e distúrbios de microcirculação (aumento da agregação plaquetária, vasoespasmo, vasodilatação anormal) causados pelo T. cruzi<sup>28</sup>.

Assim, pode-se explicar a relação direta entre as DCV causadas pela DC pura e a incidência de AVE nesses pacientes, uma vez que as DCV podem favorecer o aparecimento de arritmias atriais e a formação de trombos, e, por conseguinte, fenômenos cardioembólicos. Quando soma-se a Doença de Chagas a outros fatores de risco do paciente envolvendo estilo de vida ou predisposição genética<sup>6,7</sup>, encontram-se eventos que podem tanto aumentar a incidência de AVE, quanto predispor a um pior prognóstico. Assim, pode-se observar a ocorrência de AVEi quando há arteriosclerose das carótidas, de modo que fragmentos da placa podem se soltar e causar isquemia encefálica ou quando há vasculites sistêmicas causadas pelo diabetes mellitus que predispõe ao aumento da permeabilidade vascular ou a ocorrência de vasoespasmo. Cabe destacar também, que

a hipertensão arterial mal controlada é um fator de risco para AVE hemorrágico causando sangramentos intraparenquimatosos<sup>29</sup>.



**Figura 2:** Fisiopatologia esquematizada da incidência de Acidente Vascular Encefálico Isquêmico (AVEi) em pacientes com Chagas. Destaca-se a presença de três vias que contribuem para tal desfecho a partir de uma insuficiência cardíaca; uma via inflamatória (em amarelo), uma via mecânica (em azul) causando discinesia e distúrbios de coagulação e uma via intrínseca do paciente (em laranja), sendo representada por fatores de risco individuais do paciente.

## Diagnóstico

Como critérios diagnósticos tanto para doença de Chagas quanto para os quadros de AVC podem ser usadas tanto ferramentas clínicas quanto laboratoriais e de imagem<sup>14</sup>.

A DC pode se manifestar de forma aguda com um quadro de febre, cefaléia, edema facial e o clássico sinal romano que pode durar de 6 a 12 semanas, e de forma crônica com envolvimento cardíaco, como arritmias e cardiomiopatia e o envolvimento de outros órgãos, como estômago, esôfago e cólon. Além disso, a confirmação da doença através de testes sorológicos, sendo os mais usados o ensaio imunoenzimático e o de hemaglutinação, pois detectam a presença do antígeno no organismo, do ECG, do ecocardiograma e do raio-X

de tórax para uma avaliação cardíaca inicial também são importantes para uma melhor avaliação da doença<sup>14,16,17</sup>.

Para se diagnosticar um paciente com AVE usa-se inicialmente a escala de Cincinnati, a qual avalia queda facial, fraqueza nos braços e fala anormal, e aplica-se conjuntamente a escala de NIHSS que por sua vez analisa os possíveis déficits neurológicos causado em consequência do AVE. Após confirmar a suspeita de AVE, precisa dos exames de imagem para confirmação diagnóstica, se os sintomas tiveram início nas últimas 4:30h solicita-se uma TC e angio TC de vasos cervicais, arco aórtico e intracranianos. Sendo importante avaliar também avaliar hemograma, coagulograma, bioquímica e ECG do paciente<sup>16,17</sup>.

Ademais, para a investigação etiológica, pode-se pedir ecocardiograma transtorácico (ETT), eletrocardiograma (ECG) e neuroimagem [ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC)] para confirmação de evento cerebrovascular. Estudos vasculares intracranianos não invasivos [angiografia por ressonância magnética (ARM), angiografia por tomografia computadorizada (CTA) e Doppler transcraniano] e monitoramento com Holter 24 horas podem ser realizados a critério do neurologista responsável pelo caso. De forma a sempre considerar os fatores de risco de cada paciente, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, diabetes mellitus (DM) e tabagismo<sup>14</sup>.

De forma complementar a classificação etiológica TOAST, pode ser usada pelo neurologista, classificando o AVEi segundo sua provável fisiopatologia: aterosclerose de grandes artérias, cardioembólico, oclusão de pequenas artérias ou lacunar, outras etiologias e etiologia indeterminada<sup>14</sup>. Ressaltando que a topografia do AVE através dos exames de imagem não se mostraram úteis para a determinação do diagnóstico etiológico<sup>16</sup>.

Outros estudos abrangeram exames diagnósticos complementares para avaliar tanto o diagnóstico quanto às possíveis sequelas crônicas deixadas tanto pelo AVE quanto pela doença de Chagas em sua forma crônica. Para isso avaliações completas com ECG, raio-x de tórax contrastados de esôfago e cólon, ecocardiograma 2D, ressonância magnética de tórax e cabeça e Holter 24 horas foram recorridos, e até mesmo a análise de GATA-3 e FoxP3 nos pacientes chagásicos, que sugere o desequilíbrio inflamatório colocando em risco de um episódio cerebral isquêmico e até mesmo a morte<sup>13,18</sup>.

## **Tratamento e prevenção**

Com o que foi visto até aqui fica evidente que faz-se necessário um rastreamento eficaz para aqueles pacientes com DC que tenham acometimento cardíaco, a fim de que a melhor terapêutica seja realizada de acordo com a individualidade de cada um<sup>17</sup>. Devem ser colocados como prioridade desde o início do tratamento a eliminação e/ou controle de fatores de risco, tais como; cessação do alcoolismo e tabagismo, adesão ao tratamento de hipertensão e diabetes e incentivo à prática de atividades físicas<sup>18</sup>.

Propõe-se que, o escore CHA2DS2VASc criado para indicação de anticoagulação em pacientes com fibrilação seja adaptado à realidade dos pacientes com DC, a fim de

aqueles que tenham maior risco possam ter acesso à terapia com antiagregante plaquetário (risco médio) ou anticoagulantes (risco alto)<sup>17,18</sup>.

### **Limitações do estudo**

Considerando a incidência da DC e a importância clínica de suas complicações; tendo como foco o Acidente Vascular Encefálico, o número de estudos encontrados relacionando essa causa e desfecho, mesmo após uma minuciosa busca de dados, foi considerada insuficiente pelos autores para que se chegue a uma conclusão não enviesada e baseada em evidências. Atenta-se para a necessidade de novos estudos sobre essa relação. Outro ponto importante é que muitos dos estudos foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores, diminuindo ainda mais a população amostral total do trabalho em si. Por fim, destaca-se que muitos trabalhos são antigos, dificultando a adequação à realidade atual.

### **CONCLUSÃO**

A DC é um importante problema de saúde pública, sendo fundamental a compreensão das complicações cerebrovasculares dessa doença. Porém, existem dados limitados e pouca concordância entre os estudos. Em relação à prevalência da DC estima-se que possa ocorrer AVE em até 20% dos pacientes com a fase crônica de chagas. O diagnóstico tanto para DC quanto para os quadros de AVC é a combinação de ferramentas clínicas, laboratoriais e de imagem. Além disso, o controle de fatores de risco como HAS é fundamental no tratamento. Em alguns casos, existe a recomendação da terapia com anticoagulantes. Estudos prospectivos futuros são necessários para melhor compreender a história natural e o desfecho destas doenças.

### **APOIO FINANCEIRO**

Não há

### **CONFLITO DE INTERESSES**

Não há

### **REFERÊNCIAS**

1- Flora GD, Nayak MK. A Brief Review of Cardiovascular Diseases, Associated Risk Factors and Current Treatment Regimes. *Curr Pharm Des.* 2019;25(38):4063-4084. doi: 10.2174/1381612825666190925163827. PMID: 31553287.

2- II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 7 Brasília, 25(núm. esp.): 7-86, 2016.

- 3- Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MIR, de Jesus Oliveira EM, de Freitas GR. Epidemiology of concurrent Chagas disease and ischemic stroke in a population attending a multicenter quaternary rehabilitation network in Brazil. *Neurol Sci*. 2019 Dec;40(12):2595-2601. doi: 10.1007/s10072-019-04018-8. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31363936.
- 4- Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, Santos CVV, Lima MIR, Negrão EM, Ribeiro DSM, Oliveira EMJ, de Freitas GR. Mortality and Stroke Recurrence in a Rehabilitation Cohort of Patients with Cerebral Infarcts and Chagas Disease. *Eur Neurol*. 2018;79(3-4):177-184. doi: 10.1159/000488033. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29539612.
- 5- Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol*. 2010 May;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9. PMID: 20398860.
- 6 - Kummer BR, Hazan R, Merkler AE, Kamel H, Willey JZ, Middlesworth W, et al. A multilevel analysis of surgical category and individual patient-level risk factors for postoperative stroke. *The Neurohospitalist*, 2019, 10 (1), 22-28. doi:10.1177/1941874419848590
- 7- Murakami K, Asayama K, Satoh M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Hosaka M, et al. Risk factors for stroke among young-old and old-old community: Welling adults in Japan: The Ohasama study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2017, 24(3), 290-300. doi:10.5551/jat.3576
- 8 - Dias Junior, J. O., Da Costa Rocha, M. O., De Souza, A. C., Kreuser, L. J., Dias, L. A. D. S., Tan, T. C., Teixeira, A. L., & Nunes, M. C. P. (2014). Assessment of the source of ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas disease. *International Journal of Cardiology*, 176(3), 1352–1354. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.266>
- 9 - Carod-Artal, F. J. (2013). Policy implications of the changing epidemiology of chagas disease and stroke. *Stroke*, 44(8), 2356–2360. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000738>
- 10 - Oliveira-Filho, J. (2009). Stroke and brain atrophy in chronic chagas disease patients: A new theory proposition. *Dementia e Neuropsychologia*, 3(1), 22–26. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642009DN30100005>
- 11- Carod-Artal, F. J. (2006). Chagas cardiomyopathy and ischemic stroke. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 4(1), 119–130. <https://doi.org/10.1586/14779072.4.1.119>
- 12- Cardoso, R. N., Macedo, F. Y. B., Garcia, M. N., Garcia, D. C., Benjo, A. M., Aguilar, D., Jneid, H., & Bozkurt, B. (2014). Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Cardiac Failure*, 20(12), 931–938. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.09.003>
- 13- Marcos, P., Guedes, M., Andrade, C. M. De, & Nunes, D. F. (2016). *Inflammation Enhances the Risks of Stroke and Death in Chronic Chagas Disease Patients*. 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004669>
- 14- Montanaro, V. V. A., da Silva, C. M., de Viana Santos, C. V., Lima, M. I. R., Negrão, E. M., & de Freitas, G. R. (2016). Ischemic stroke classification and risk of embolism in patients with Chagas disease. *Journal of Neurology*, 263(12), 2411–2415. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8275-0>
- 15- Lopes, E. R., Marquez, J. O., Costa Neto, B. da, Menezes, A. A. C., & Chapadeiro, E. (1991). Associação entre acidentes vasculares encefálicos e doença de Chagas. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 24(2), 101–104. <https://doi.org/10.1590/s0037-86821991000200006>

- 16- Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, de Viana Santos CV, Lima MIR, de Jesus Oliveira EM, de Freitas GR. Cerebral infarct topography of atrial fibrillation and Chagas disease. *J Neurol Sci.* 2019 May 15;400:10-14. doi: 10.1016/j.jns.2019.03.002. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30878634.
- 17- Bestetti, R. B. (2000). Stroke in a hospital-derived cohort of patients with chronic Chagas' disease. *Acta Cardiologica*, 55(1), 33–38. <https://doi.org/10.2143/AC.55.1.2005715>
- 18- Monteiro JMC, San-Martin DL, Silva BCG, Jesus PAP, Oliveira Filho J. Anticoagulation in patients with cardiac manifestations of Chagas disease and cardioembolic ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018 Jan;76(1):22-25. doi: 10.1590/0004-282X20170180. PMID: 29364390.
- 19- II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 7 Brasília, 25(núm. esp.): 7-86, 2016.
- 20- Nunes MC, Dones W, Morillo CA, Encina JJ, Ribeiro AL; Council on Chagas Disease of the Interamerican Society of Cardiology. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):767-76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.046. Epub 2013 Jun 13. PMID: 23770163.
- 21- Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Nov 27;33(1):e00023-19. doi: 10.1128/CMR.00023-19. PMID: 31776135; PMCID: PMC6927308.
- 22- Carod-Artal FJ. Chagas cardiomyopathy and ischemic stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2006 Jan;4(1):119-30. doi: 10.1586/14779072.4.1.119. PMID: 16375634.
- 23- Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):15-39. doi: 10.1212/CON.0000000000000416. PMID: 28157742.
- 24- Putaala J. Ischemic Stroke in Young Adults. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2020 Apr;26(2):386-414. doi: 10.1212/CON.0000000000000833. PMID: 32224758.
- 25- Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol.* 2010 May;9(5):533-42. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70042-9. PMID: 20398860.
- 26- Nunes, M. do C. P. (2020). Disfunção Microvascular Coronariana: Isso Realmente Importa na Doença de Chagas? *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 1102–1103
- 27- Haro Álvarez, A. P. (2021). Revisión actualizada sobre la fisiopatología de la cardiomiopatía chagásica. *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social*, 58(3), 328–334. <https://doi.org/10.24875/rmimss.m20000037>
- 28- Simões, M. V., Romano, M. M. D., Schmidt, A., Martins, K. S. M., & Marin Neto, J. A. (2018). Cardiomiopatia da Doença de Chagas. *Int. j. Cardiovasc. Sci. (Impr.)*, 31(2), 173–189.
- 29- Madsen, T. E., Howard, G., Kleindorfer, D. O., Furie, K. L., Oparil, S., Manson, J. E., Liu, S., & Howard, V. J. (2019). Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study: A Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*, 74(4), 749–755. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12729>