



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**



MANIFESTAÇÕES CEREBRAIS DA DOENÇA DE CHAGAS

Jamary Oliveira Filho

Trabalho Inédito e Memorial

**Salvador (Bahia)
2020**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS DA SAÚDE**



MANIFESTAÇÕES CEREBRAIS DA DOENÇA DE CHAGAS

Jamary Oliveira Filho

*Trabalho Inédito e Memorial
apresentados à Academia de Medicina
da Bahia, como pré-requisito obrigatório
para candidatura a Membro Titular da
entidade.*

**Salvador (Bahia)
2020**

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares, Ambulatório José Maria de Magalhães Neto da Universidade Federal da Bahia.

Ambulatório de Cardiomiopatias, Ambulatório José Maria de Magalhães Neto da Universidade Federal da Bahia.

Ambulatório de Cardiomiopatias, Hospital Santa Izabel, Santa Casa de Misericórdia da Bahia.

Ambulatório de Cardiomiopatias, Hospital Ana Nery, hospital conveniado da Universidade Federal da Bahia.

Ambulatório de Cardiomiopatias, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Bolsa de Pós-Doutorado Sênior do CNPq.
2. Bolsa de Produtividade em Pesquisa do CNPq.
3. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Doenças Tropicais (INCT-DT) do CNPq.
4. Bolsa RO1 do *National Institutes of Health (NIH)*, Estados Unidos da América.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Jamary (*in memoriam*) e Alda pela base de tudo, pelos caminhos, pelo carinho e amor incondicional.

A minha esposa Luciana pelo apoio, paciência, pensamento crítico e principalmente pela compreensão.

Aos meus filhos Felipe, Henrique e Sarah pela alegria que me proporcionam, pelo companheirismo e por me ensinarem tanto e todos os dias.

Aos alunos do Grupo de Pesquisas de Neurocardiologia e da Liga Acadêmica de Neurologia de Universidade Federal da Bahia, por tornarem a vida acadêmica um prazer diário.

“A história da ciência, como a de todas as ideias humanas, é uma história de sonhos irresponsáveis, obstáculos e erros. No entanto, a ciência é uma das poucas atividades humanas – talvez a única – em que os erros são criticados de forma sistemática e muitas vezes, ao longo do tempo, corrigidos.”

Karl Popper (1902-1994)

RESUMO

Introdução: A doença de Chagas (DC) é causa importante de cardiopatia, morte súbita e acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI) na América Latina. O acometimento cerebral na DC ocorre em pacientes com cardiopatia secundário a AVCI ou isquemia silenciosa, mas há relatos de acometimento cerebral independente da cardiopatia. Os mecanismos responsáveis pelo acometimento cerebral independente da cardiopatia chagásica são desconhecidos.

Objetivos: Neste estudo visamos 1) determinar se a DC é um fator de risco para AVCI e óbito, independente da disfunção miocárdica; 2) determinar se a DC está associada a disfunção cognitiva, independente da disfunção miocárdica; e 3) investigar qual o mecanismo principal mediador de disfunção cognitiva na doença de Chagas em pacientes sem histórico de AVCI.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) (critérios de Framingham) sem histórico de AVC acompanhados em três ambulatorios de cardiologia em Salvador e um hospital em Belo Horizonte. Na visita basal, os pacientes foram submetidos a um questionário padronizado com coleta de dados demográficos, fatores de risco cerebrovasculares e coleta de sorologia (ELISA) para DC. Adicionalmente, foram submetidos a uma avaliação cognitiva composta pelos testes Mini Exame do Estado Mental, Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, Figura Complexa de Rey, sequência de Luria, sendo esses testes transformados em escores-Z estratificados por domínios cognitivos visuoespacial, função executiva, memória e um escore-Z global. Finalmente, os pacientes com IC foram submetidos a estudo de ressonância magnética do encéfalo com espectroscopia, sendo quantificados parâmetros de lesão vascular (contagem de infartos territoriais e lacunares, volume de lesão de substância branca) e de neurodegeneração [volume cerebral e cerebelar; e biomarcadores de espectroscopia no giro do cíngulo: N-acetil aspartato (NAA), colina (Cho), mioinositol (mI) e creatina (cr)]. Os pacientes foram acompanhados nos respectivos ambulatorios e por inquérito telefônico para avaliar os desfechos de AVC ou óbito. Todas as avaliações cognitivas, neuroimagem e avaliação de desfechos foram realizadas por investigadores cegados quanto à etiologia da IC.

Resultados: Foram acompanhados 427 pacientes com IC por em média 45 +/- 33 meses (1601 pacientes-ano). Na avaliação basal, pacientes com DC apresentavam menor idade, menor proporção de fatores de risco cerebrovasculares e menor gravidade da cardiopatia em comparação com pacientes sem DC. A incidência de AVC foi de 2,1%/ano em chagásicos e 1,3%/ano em não chagásicos (todos de etiologia isquêmica). A taxa de óbito foi de 7,4%/ano em chagásicos e 6,5%/ano em não chagásicos. A DC foi associada a um maior risco de AVCI, com risco relativo (RR)=2,97, intervalo de confiança (IC) 95%=1,12 – 7,90, $p=0,029$, independente da idade, fatores de risco cerebrovasculares ou gravidade da cardiopatia. Não houve associação entre DC e a taxa de óbito. Na avaliação basal, indivíduos chagásicos apresentaram um pior desempenho cognitivo global em comparação a indivíduos não chagásicos [(escore Z mediano -0,78 (intervalo interquartil -1,48 a -0,12) vs -0,47 (intervalo interquartil -1,16 a 0,09), $p<0,001$], às custas dos domínios visuoespacial e de função executiva, mas não no domínio de memória. Os parâmetros de lesão vascular cerebral não foram mediadores significativos da disfunção cognitiva, mas alguns parâmetros de neurodegeneração foram mediadores significativos. Para o efeito da doença de Chagas na cognição global, foram mediadores significativos ($p<0,05$): volume cerebral (13,5% do

efeito), volume cerebelar (5,8% do efeito), NAA/cr (5,0% do efeito) e Cho/cr (6,7% do efeito).

Conclusões: Em uma coorte de pacientes com IC sem histórico de AVC, podemos concluir que: 1) a DC é um fator de risco para ocorrência de AVCI, mas não de óbito, independente da disfunção miocárdica; 2) a DC está associada à ocorrência de disfunção cognitiva independente da idade, grau de escolaridade ou nível socioeconômico, principalmente nos domínios de função visuoespacial e função executiva; e 3) os achados de neuroimagem indicam um predomínio de mediadores neurodegenerativos em detrimento de mediadores de lesão vascular cerebral para justificar a disfunção cognitiva encontrada.

Palavras-chaves: 1.Doença de Chagas; 2.Acidente vascular cerebral; 3.Cardiomiopatia; 4. Demência; 5. Transtorno cognitivo leve.

SUMMARY

Introduction: Chagas disease (CD) is an important cause of heart failure (HF), sudden death and stroke in Latin America. Brain involvement in CD occurs in patients with cardiopathy, secondary to stroke or silente ischemia, but there are reports of brain involmente independently of cardiopathy. The mechanisms responsible for brain involvement in CD are unknown.

Objetives: We aimed to 1) determine if CD is a risk factor for stroke and death, independently of myocardial dysfunction; 2) determina if CD is associated with cognitive dysfunction, independently of myocardial dysfunction; and 3) investigate which neuroimaging parameter is mediating cognitive dysfunction in CD patients with no stroke history.

Methods: Prospective cohort of patients with HF (Framingham criteria) with no history of stroke, followed in cardiology outpatient clinics in Salvador and Belo Horizonte. In the baseline visit, patients were submitted to a standardized questionnaire with collection of demographic, cerebrovascular risk factor data and Chagas serology (ELISA) was performed. Additionally, patients were submitted to cognitive tests composed of the Mini Mental State Exame, Brief Cognitive Screening Battery, Rey's Complex Figure and Luria's sequence, with these tests transformed into population-based Z-scores stratified into visuospatial, executive function and memory domains. Finally, patients with HF underwent brain magnetic resonance imaging with spectroscopy, quantifying vascular lesions (territorial and lacunar infarct count; white matter hyperintensity volume) and neurodegenerative parameters [brain and cerebelar volumes; spectroscopy markers N-acetyl aspartate (NAA), choline (Cho), mioinositol (mI) and creatine (cr)]. Patients were followed in each outpatient clinic and by telephone interviews to evaluate outcomes of stroke or death. All cognitive, neuroimaging and outcome assessments were performed blinded to HF etiology.

Results: We followed 427 patients with HF for a mean 45 +/- 33 months (1601 patient-years). In the baseline evaluation, patients with CD had lower age, smaller proportion of risk factors for cerebrovascular disease and lower cardiac disease severity when compared to patients without CD. Stroke incidence was 2.1%/year in CD and 1.3%/year in non-CD patients (all were ischemic strokes). Death rate was 7.4%/year in CD and 6.5%/year in non-CD patients. Chagas was associated with a higher risk of stroke, with a hazard ratio (HR)=2.97, 95% confidence interval (CI)=1.12 – 7.90, p=0.029, independently of age, cerebrovascular risk factors or cardiac disease severity. There was no association between CD and death. In the baseline evaluation, CD patients had worse global cognition when compared to non-CD patients [(median Z-score -0.78 (interquartile range -1.48 to -0.12) vs -0.47 (interquartile range -1.16 to 0.09), p<0.001], with significant impairment in visuospatial and executive function domains, but not memory. Parameters of vascular brain lesions were not significant mediators of cognitive impairment, but some parameters of neurodegeneration were. For the effect of CD on global cognition, the following were significant mediators (p<0.05): brain volume (13.5% of the effect), cerebelar volume (5.8% of the effect), NAA/cr (5.0% of the effect) and Cho/cr (5.0% of the effect).

Conclusions: In a cohort of patients with HF failure and no history of stroke, we can conclude that: 1) CD is a risk factor for stroke, but not death, independently of cardiac disease severity; 2) CD is associated with cognitive dysfunction independently of age, educational level or socioeconomical status, especially in the visuospatial and executive function domains; and 3)

the neuroimaging findings indicate a predominance of neurodegenerative, rather than vascular lesion mediators to explain cognitive dysfunction.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AIT	Ataque isquêmico transitório
AVCI	Acidente vascular cerebral isquêmico
BAV	Bloqueio atroventricular
Cho	Colina
Cr	Creatina
CNPq	Conselho Nacional de Pesquisa
DC	Doença de Chagas
DP	Desvio padrão
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FAPESB	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado da Bahia
FEP	Fundação Escola Politécnica
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery
HGRS	Hospital Geral Roberto Santos
HSPH	Harvard School of Public Health
HUPES	Hospital Universitário Professor Edgard Santos
IC	Insuficiência cardíaca
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IIQ	Intervalo interquartil
InCor	Instituto do Coração
LAN	Liga Acadêmica de Neurologia
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MGH	Massachusetts General Hospital
mI	Mioinositol
MIT	Massachusetts Institute of Technology
NAA	N-acetil aspartato
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
PPgCS	Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
QVSFS	Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status
RM	Ressonância magnética
RMD	Ressonância magnética de difusão
RR	Risco relativo
SAMU	Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
SBDCV	Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares
SUS	Sistema Único de Saúde
SZC	Síndrome do Zikavírus Congênita
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
USP	Universidade de São Paulo
VE	Ventrículo esquerdo

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO	15
II - OBJETIVOS	16
II.1 Geral.....	16
II.2 Específicos.....	16
III - REVISÃO DA LITERATURA	17
III.1 - Aspectos históricos da doença de Chagas.....	17
III.2 - Epidemiologia da doença de Chagas	17
III.3 - Formas clínicas da doença de Chagas	18
III.4 - Forma cerebral da doença de Chagas	19
III.5 - Acidente vascular cerebral na doença de Chagas.....	20
III.6 Disfunção cognitiva na doença de Chagas.....	20
IV - MEMORIAL	22
IV.1 - Justificativa	22
IV.2 - Formação médica	22
IV.3 - Residência médica.....	24
IV.4 - Fellowship.....	25
IV.5 - Doutorado	28
IV.6 - Retorno a Salvador e estabelecimento das linhas de pesquisa.....	29
IV.7 - Pós-doutorado	31
IV.8 - Resumo de principais publicações	33
IV.9 - Formação de recursos humanos	45
IV.10 - Atividades de extensão	46
IV.11 - Atividades administrativas.....	48
V - MÉTODOS.....	50
V.1 - População do estudo	50
V.2 - Coleta de dados	51
V.3 - Ressonância magnética do encéfalo	52
V.4 - Estatística	53
VI - RESULTADOS	55
VI.1 - Objetivo 1	55

VI.2 - Objetivo 2	62
VI.3 - Objetivo 3	63
VI.4 - Objetivo 4	65
IV.5 - Objetivo 5	65
VII - DISCUSSÃO	75
VIII - CONCLUSÕES	80
IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
X – ANEXOS	86
X.1 - Ficha de coleta de dados	86
X.2 - Ficha de testes cognitivos	93
X.3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	102
X.4 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	105

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e demográficas de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos no Ambulatório de Cardiomiopatias, considerando aqueles com seguimento ambulatorial após a admissão inicial ou sem seguimento ambulatorial.....	57
Tabela 2: Características clínicas e demográficas de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos no Ambulatório de Cardiomiopatias, considerando pacientes chagásicos e não chagásicos.....	59
Tabela 3: Análise univariada (não-ajustada) e multivariada (ajustada) por regressão de Cox mostrando preditores de acidente vascular cerebral em 427 pacientes com insuficiência cardíaca.	60
Tabela 4: Efeito da doença de Chagas no escore-Z da cognição global e em cada domínio cognitivo, ajustado para idade, sexo, nível educacional, nível socioeconômico (número de pessoas/quarto) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	65
Tabela 5: Comparação univariada de potenciais mediadores entre pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica.....	68
Tabela 6: Efeito ajustado da doença de Chagas (variável independente) nos potenciais mediadores de disfunção cognitiva em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica (n=489)	69
Tabela 7: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição global....	70
Tabela 8: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição no domínio visuoespacial.....	71
Tabela 9: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição no domínio de função executiva.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Curva de Kaplan Meier mostrando o tempo até ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico, ajustado por idade, sexo, dislipidemia, uso de ácido acetilsalicílico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.....	63
Figura 2: Desempenho cognitivo de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica	65
Figura 3: Vias de associação da análise de mediação	66
Figura 4: Primeiro exemplo de neuroimagem de paciente chagásico comparado a não-chagásico	73
Figura 5: Segundo exemplo de neuroimagem de paciente chagásico comparado a não-chagásico	74
Figura 6: Terceiro exemplo de neuroimagem de paciente chagásico comparado a não-chagásico	75

I - INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC) é uma antroponose causada pelo *Trypanosoma cruzi*, parasito flagelado transmitido principalmente após a picada do inseto triatomíneo chamado popularmente de “barbeiro”. Descrita inicialmente por Carlos Chagas¹, o conhecimento clássico da DC descreve uma fase aguda, onde a parasitemia é alta e diversos órgãos podem ser afetados simultaneamente; uma fase indeterminada, assintomática; e uma fase crônica sintomática, onde a parasitemia é baixa ou inexistente e os órgãos-alvo são o coração e/ou o trato digestório². Apesar da descrição de uma “forma cerebral” crônica por Carlos Chagas, esse relato jamais foi confirmado em estudos anatomopatológicos.

Sabemos que o cérebro do indivíduo com DC pode ser afetado de duas formas principais. A primeira forma refere-se ao acometimento por acidente vascular cerebral isquêmico (AVCI)³. Embora a maioria dos casos de AVCI na DC sejam de origem cardioembólica, há diversos relatos de AVCI em indivíduos com DC sem cardiomiopatia⁴⁻⁷. O mecanismo do AVCI nesses pacientes não é conhecido.

A segunda forma de acometimento do cérebro na DC é a disfunção cognitiva. Poucos estudos clínicos documentam a existência desse déficit cognitivo, mas há dúvidas se esse déficit não decorre da própria disfunção cardíaca⁸⁻¹⁰. Nos estudos anatomopatológicos de indivíduos com DC, o cérebro parece um órgão passivo, com sinais de congestão e isquemia neuronal sem parasitos vistos no parênquima cerebral, com raros casos de infiltrado inflamatório perivascular¹¹. Os estudos anatomopatológicos também documentam a ocorrência mais frequente de atrofia cerebral nesses indivíduos em comparação com aqueles portadores de cardiomiopatia dilatada idiopática, mas os motivos desse achado são desconhecidos¹¹⁻¹³. Mais recentemente, confirmamos esse achado de atrofia cerebral *in vivo* usando a tomografia computadorizada do crânio¹⁴. Também é desconhecida a repercussão clínica desse achado de atrofia cerebral visto na patologia e neuroimagem.

Foi buscando responder a esses questionamentos que nosso Grupo de Pesquisas de Neurocardiologia iniciou em 2002 o desafio de estudar esta doença tão prevalente e negligenciada na nossa população. Algumas respostas e muitas outras perguntas surgiram desde então.

II - OBJETIVOS

II.1 Geral

Estudar os mecanismos de disfunção cognitiva na doença de Chagas.

II.2 Específicos

1. Determinar se a doença de Chagas é um fator de risco para AVCI e óbito, independente da disfunção miocárdica.
2. Identificar os fatores preditores de AVCI e óbito em pacientes com doença de Chagas, em comparação com indivíduos sem doença de Chagas.
3. Determinar se a doença de Chagas está associada à ocorrência de disfunção cognitiva.
4. Descrever quais domínios cognitivos estão mais afetados na doença de Chagas.
5. Identificar qual o mecanismo principal mediador de disfunção cognitiva na doença de Chagas em pacientes sem histórico de AVCI.

III - REVISÃO DA LITERATURA

III.1 - Aspectos históricos da doença de Chagas

Carlos Justiniano Ribeiro Chagas foi um médico sanitarista nascido em 9 de julho de 1879 em Oliveira, Minas Gerais. Após uma campanha sanitária bem-sucedida contra a malária no interior de São Paulo, em 1907 seu mentor Oswaldo Cruz o enviou para combater outro surto da malária entre trabalhadores da Estrada de Ferro Central do Brasil em Lassance, Minas Gerais, onde permaneceria durante os próximos dois anos. Lá ficou conhecendo a história de um inseto (“barbeiro”, porque picava as pessoas na face à noite) que infestava a residência da comunidade e descobriu uma nova espécie de protozoário, o qual chamou de *Trypanossoma cruzi*^{1, 15}.

Em 1909 descobriu o mesmo protozoário em um gato infectado e uma menina de 3 anos de idade, Berenice, que apresentava febre e anemia¹⁶. Seguindo suas pesquisas, pode-se perceber que ele descreveu as formas clínicas aguda e crônica da doença e realizou mais de 100 necropsias em pacientes falecidos com a forma crônica. Desta forma, Carlos Chagas foi primeiro e único pesquisador na história da Medicina a descrever completamente uma nova doença infecciosa, incluindo anatomia patológica, modo de transmissão, etiologia, formas clínicas e epidemiologia.

III.2 - Epidemiologia da doença de Chagas

A epidemiologia da DC foi recentemente revisada por um comitê multinacional². Embora concentrada na América Latina, diversos outros países da América do Norte, Europa, Ásia e Oceania reúnem relatos de DC, principalmente entre imigrantes. Estima-se que a prevalência mundial vem caindo, com 18 milhões de casos em 1990, 8 milhões em 2005 e 6 milhões em 2018. No entanto, 13% da população da América Latina permanece sob risco de contrair a infecção. Nos Estados Unidos, cerca de 300 mil indivíduos são portadores da DC e relatos isolados de transmissão da infecção para americanos nativos tem ocorrido. Nos estados do sul dos Estados Unidos, o barbeiro é conhecido como “kissing bug”, mas desconhece-se a magnitude do problema localmente por não existirem programas dedicados a inquérito epidemiológico a nível nacional.

Atualmente, a incidência da DC é desconhecida. No entanto, surtos de forma aguda da DC foram relatados em estados do norte e nordeste do Brasil associados à ingestão oral de caldo de cana de açúcar ou açaí contaminados com o triatomíneo infectado. Inquéritos sorológicos em algumas regiões brasileiras ainda mostram uma soroprevalência de até 4,2% da população¹⁷.

III.3 - Formas clínicas da doença de Chagas

A DC apresenta uma forma aguda, caracterizada por uma parasitemia intensa e potencial acometimento de diversos órgãos. Apesar de potencialmente grave, a maioria dos casos é assintomática ou oligossintomática, caracterizada por uma doença febril aguda inespecífica². Raros casos se apresentam com tumorações nos locais da picada do triatomíneo, chamadas de chagoma de inoculação. O sinal de Romana é um chagoma de inoculação na pálpebra que acomete geralmente crianças que habitam domicílios infestados com triatomíneos¹⁸.

Na forma aguda grave, pode existir disfunção miocárdica e encefalite, encontrando-se parasitos nesses órgãos e um intenso processo inflamatório. A evolução para óbito é rara, mas os sobreviventes permanecem anos na chamada “forma indeterminada” da DC, assintomática, muitas vezes pelo resto da vida. Cerca de 30% dos pacientes evoluem para uma das formas crônicas².

A forma crônica da DC mais frequente é a forma cardíaca^{2, 19, 20}. Este acometimento afeta primariamente o sistema excito-condutor, gerando a forma arritmica; ou adicionalmente o miocárdio, gerando a forma de cardiomiopatia dilatada. A forma arritmica cursa principalmente com arritmias ventriculares e bloqueios, podendo levar ao óbito por morte súbita cardíaca. Em contraste, a forma de cardiomiopatia dilatada apresenta sintomas de insuficiência cardíaca (dispneia aos esforços, dispneia paroxística noturna, edema de membros inferiores, etc.) e embolia para diversos órgãos como pulmão, cérebro e baço.

A segunda forma mais frequente da DC é a forma intestinal². Esta forma acomete preferencialmente o sistema nervoso entérico, com formação de dilatações do esôfago e colón (megaesôfago e megacólon, respectivamente). Embora raramente fatal, esta forma gera um

acometimento importante na qualidade de vida do paciente acometido, com disfagia e/ou obstipação progressiva.

III.4 - Forma cerebral da doença de Chagas

Carlos Chagas descreveu uma forma cerebral crônica da DC na sua publicação original em 1909¹. Segundo Chagas, os pacientes apresentavam “perturbações funcionais diversas, especialmente para o sistema nervoso, sendo de impressionar a condição intelectual precária de muitas crianças, havendo, mesmo, muitos casos de verdadeira imbecilidade”¹. No entanto, os estudos anatomopatológicos do cérebro na forma crônica da DC não encontravam parasitos no parênquima cerebral, mas um acometimento aparentemente passivo do órgão, com congestão e sinais de anóxia neuronal¹¹⁻¹³. Alguns raros espécimes apresentavam infiltrado inflamatório perivascular sem parasitos¹¹. O achado mais frequente e de causa desconhecida foi a atrofia cerebral, que ocorria em uma proporção maior em pacientes com cardiomiopatia chagásica do que pacientes falecidos de cardiomiopatia dilatada idiopática^{11, 12}. A repercussão clínica desses achados era, entretanto, desconhecida e por isso a forma cerebral crônica da doença permaneceu sem aceitação da comunidade científica. De forma semelhante, Chagas atribuiu o bócio tireoidiano à infecção pelo *T. cruzi* e hoje sabemos que os casos descritos decorriam da falta de ingesta de iodo, sem relação com a infecção pelo *T. cruzi*.

No entanto, diversas evidências mais recentes apoiam a existência de acometimento da função cerebral na DC independente do acometimento cardíaco. Primeiro, demonstramos em uma amostra de 73 pacientes com insuficiência cardíaca sem histórico de AVC que aqueles com DC apresentavam menor volume cerebral na tomografia computadorizada do crânio em comparação com aqueles sem DC, pareados por sexo, idade e grau de disfunção ventricular esquerda (fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma)¹⁴. Segundo, alguns autores demonstraram existir disfunção cognitiva em indivíduos com DC (detalhado na sessão IV.6). Terceiro, uma base biológica comum tem sido descrita em diversos modelos de doença que cursam com inflamação sistêmica crônica e acometimento cerebral (por AVCI ou atrofia cerebral), como *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* ou lúpus eritematoso sistêmico²¹⁻²⁴. Alguns marcadores inflamatórios inespecíficos como IL-6 e proteína C reativa também se associam com atrofia cerebral e disfunção cognitiva^{25, 26}.

III.5 - Acidente vascular cerebral na doença de Chagas

O acidente vascular cerebral (AVC) na doença de Chagas foi estudado em relatos de caso, séries de caso, estudos caso-controle e em coortes observacionais^{6, 27-29}. O conjunto dos dados favorece a hipótese de que a maioria dos casos de AVC na doença de Chagas são isquêmicos de etiologia cardioembólica, restritos, portanto a pacientes portadores de arritmias emboligênicas ou disfunção sistólica miocárdica importante. No entanto, há relatos desde a década de 1970 de casos de AVC isquêmico em pacientes com doença de Chagas sem nenhuma evidência de doença cardíaca³⁰. As séries de caso documentam proporções entre 30 e 50% dos pacientes com AVC isquêmico e DC que não apresentam uma fonte cardíaca evidente^{6, 27}. Alguns desses autores sugerem que a ocorrência de AVC nesses casos não-cardioembólicos pode decorrer da coexistência de co-morbidades como hipertensão arterial e diabetes nos pacientes com DC²⁷. No entanto, vários estudos caso-controle documentam que a DC é um fator de risco para AVC isquêmico independente da presença de doença cardíaca ou dos demais fatores de risco clássicos para AVC⁵⁻⁷. A principal crítica a esses estudos é o viés de referenciamento hospitalar, que pode selecionar casos mais atípicos na população com DC, sem os fatores de risco clássicos. Para responder a esta crítica, a metodologia de coorte é ideal, mas as coortes atuais já publicadas contavam apenas com casos com DC, sem um grupo controle^{31, 32}. A incidência anual de AVC é de cerca de 2,5% nos pacientes com DC, sendo os principais fatores de risco a presença de trombo mural miocárdico, aneurisma apical e fibrilação atrial³²⁻³⁴.

III.6 Disfunção cognitiva na doença de Chagas

A primeira publicação sobre o tema de disfunção cognitiva na DC foi de Mangone e colaboradores, que estudaram uma série de casos de pacientes portadores de cardiopatia chagásica e compararam esses pacientes com controles normais, detectando diversas alterações nos domínios de atenção, função executiva e memória¹⁰. A principal crítica a esse trabalho é a sua incapacidade para diferenciar o efeito direto da DC do efeito mediado pela disfunção sistólica cardíaca, pois vários trabalhos documentam a existência de disfunção cognitiva em portadores de insuficiência cardíaca³⁵⁻³⁷.

Uma investigação com bateria cognitiva mais detalhada foi realizada por Dias e colaboradores, comparando uma amostra reduzida de portadores de cardiomiopatia chagásica e cardiomiopatia de outras etiologias⁸. Nesse trabalho, o principal teste cognitivo alterado na DC foi a figura de Rey, teste que avalia função visuoespacial e função executiva, além da memória visuoespacial. Essa alteração cognitiva foi independente do grau de acometimento cardíaco.

Finalmente, uma coorte de base populacional em Bambuí, no interior de Minas Gerais, foi estudada com um teste simples de triagem cognitiva, o Mini Exame do Estado Mental⁹. Houve associação entre a DC e alteração no Mini Exame do Estado Mental, em comparação com indivíduos sem a DC, independente das alterações detectadas no eletrocardiograma. Nesse estudo não houve realização de teste da função contrátil cardíaca, permanecendo a possibilidade de que algum grau de disfunção miocárdica poderia mediar essa disfunção cognitiva.

IV - MEMORIAL

IV.1 - Justificativa

No Edital 01/2020 da Academia de Medicina da Bahia, define-se como critério para ocupar a cadeira de Membro Titular a defesa de Memorial **ou** de Trabalho Inédito. Após 17 anos na UFBA, optei pelo Trabalho Inédito por julgar que teria mais impacto no meio científico, permitindo compilar uma série de dados acumulados do nosso Grupo de Pesquisa em Neurocardiologia na linha de pesquisa em doença de Chagas. No entanto, ao finalizar a produção do texto científico, achei que um Memorial resumido poderia ser útil para inserir a linha de pesquisa no contexto da minha carreira como médico pesquisador. O primeiro objetivo dessa Sessão V é, portanto, contextualizar. O segundo objetivo, não menos importante, é resumir para alunos da graduação e pós-graduação um histórico de vida acadêmica que possa inspirar futuras gerações. Concordo com Jean Piaget (educador e filósofo, 1896-1980), que escreveu que “professor não é o que ensina, mas o que desperta no aluno a vontade de aprender” e que “o principal objetivo da educação é criar pessoas capazes de fazer coisas novas e não simplesmente repetir o que outras gerações fizeram”. Portanto, a ideia do segundo objetivo não é mostrar aos alunos passos rígidos a serem seguidos, mas demonstrar que é possível seguir uma trilha própria com persistência e trabalho.

IV.2 - Formação médica

Minha escolha pela Medicina teve duas principais influências. Meus pais, Jamary e Alda, eram professores da Escola de Música da UFBA e eram pesquisadores muito ativos do CNPq, fundadores da principal associação de pesquisadores da área no Brasil (Associação Nacional de Pesquisa e Pós-Graduação em Música – ANPPOM) e da principal associação de educadores em música (Associação Brasileira de Educação Musical – ABEM). Eles me despertaram o interesse pela ciência, pesquisa e vida acadêmica. Mais que isso, me deram a paixão pelo conhecimento. No entanto, na época minhas melhores disciplinas no colégio eram na área de Exatas e as minhas áreas de excelência eram música e matemática. Aprendi a tocar violino na infância na Escola de Música da UFBA e morei com os meus pais nos Estados Unidos durante dois períodos da minha vida: de 1977 a 1979 em Boston, Massachusetts durante o mestrado deles e de 1983 a 1986 em Austin, Texas durante o

doutorado deles. Fui primeiro violinista (“espala”) de uma orquestra estudantil em 1984 na cidade de Austin, Texas. Fui primeiro colocado na Olimpíada Regional de Matemática da Bahia em 1987 e segundo colocado no concurso estudantil de violino da Bahia em 1989. Por isso, foi decisiva a segunda influência, dos tios Amélia e Roque, médicos pesquisadores da UFBA na área de Imunologia. Eles me introduziram à ciência na área médica e despertaram minha curiosidade pela Medicina. Ingressei na Medicina em 1989 na 6ª colocação do vestibular da UFBA.

Tive dois principais mentores durante o curso médico, que influenciaram diretamente minha carreira futura. Dr. Zilton Andrade era pesquisador da FIOCRUZ, uma figura humana fantástica, sempre disponível para discutir projetos, participar de experimentos na bancada e dar conselhos sobre carreira acadêmica. Iniciamos já no meu 2º ano de Medicina o que seria um contato extremamente frutífero de 3 anos. Passei 6 meses sem bolsa de pesquisa indo diariamente no laboratório da FIOCRUZ aprender técnicas de histologia, imunohistoquímica, parasitologia e microscopia eletrônica. Boa parte desse treinamento inicial foi realizado durante uma longa greve que ocorreu no início do curso de Medicina. Durante o 3º e 4º anos de Medicina obtive bolsas de iniciação científica pelo CNPq e desenvolvi integralmente projetos de pesquisa que geraram dois trabalhos publicados em revistas indexadas. Lembro de Zilton pelo seu incessante estímulo para sempre tentar fazer uma pergunta original em qualquer ambiente onde eu estivesse inserido.

O segundo mentor foi Dr. Edgar Marcelino Carvalho Filho, médico imunologista da UFBA. Dr. Edgar era o modelo de pesquisador e clínico que eu almejava ser, capaz de se manter no ramo de pesquisa com competência sem deixar de lado a prática profissional. A oportunidade foi perfeita: realizar pesquisa básica aplicada a pacientes. Fazia viagens regulares à comunidade de Corte de Pedra, onde realizava pesquisa de campo, aprendendo técnicas de cultura e estimulação de células com citocinas e antígenos, ELISA, técnicas de hipersensibilidade imediata e tardia. Dr. Edgar mantinha uma colaboração frutífera com os investigadores do *National Institutes of Health*, Dr. Franklin Neva e Dr. Albert Gam, que frequentemente estavam no Laboratório de Imunologia e me supervisionavam em diversos experimentos. Um dos estudos envolveu uma colaboração entre a neurologia, hematologia e imunologia para estudar a interação de formas clínicas de *strongiloidíase* e infecção por HTLV-1, gerando mais dois estudos publicados em revista indexada. Em paralelo, eu já

iniciava um interesse por duas áreas clínicas na minha formação assistencial: Medicina Intensiva e Neurologia. Embora hoje eu atue muito distante das linhas de pesquisa dessa época, eu trago desses dois mentores a curiosidade em pesquisa e o aprendizado do método científico que foi tão importante no restante da minha carreira acadêmica. No último ano do curso, julguei que a área de neurociências representava a união perfeita entre minha curiosidade científica e o desafio assistencial clínico.

IV.3 - Residência médica

Em 1995 apenas a UFBA oferecia vagas para residência em Neurologia na Bahia, mas o hospital universitário apresentava deficiências na formação, especialmente na área de emergência. Por isso selecionei alguns serviços em São Paulo onde prestaria concurso de residência em Neurologia. A maratona de provas incluiu a USP de Ribeirão Preto, a USP de São Paulo e o SUS em Salvador. Passei na 2ª colocação em Ribeirão Preto, na 5ª colocação USP de São Paulo e na 1ª colocação em Salvador (neste último caso, para Clínica Médica). Optei pela USP de São Paulo, onde tive a felicidade de passar juntamente com minha futura esposa Luciana.

A residência foi um período de treinamento profissional intensivo onde a pesquisa foi deixada totalmente em segundo plano. Dediquei-me em tempo integral ao aprendizado da Neurologia com grandes profissionais como Dr. Milberto Scaff, Dr. Ricardo Nitrini, Dr. Antônio Bacheschi, Dr. Getúlio Rabelo, Dr. Egberto Barbosa, Dr. Eduardo Mutarelli e Dr. Ayrton Massaro, entre outros. O aprendizado foi intenso e até hoje uso os ensinamentos da época na assistência que presto aos meus pacientes. O convívio com colegas de residência enriquecia discussões diárias dos casos clínicos, outra fonte de aprendizado. Destaco aqui a contribuição de Adriana Conforto, que formava minha dupla nos rodízios da residência, uma parceria frutífera no aprendizado da propedêutica neurológica.

Em 1997, no último ano de residência, estava decidido a concorrer a um *fellowship* nos Estados Unidos na área de neurointensivismo. Contribuíram para essa ideia o fato de sempre ter gostado da área de terapia intensiva e de terem surgido recentemente nos Estados Unidos programas de treinamento nessa área. Poucos eram os serviços que, de antemão, permitiam a realização de um *fellowship* clínico sem ter passado antes por um treinamento de residência

nos Estados Unidos. Enviei 11 cartas a diversos serviços e fui chamado para entrevista em três locais: o *Barnes Hospital*, da *Washington University* em Saint Louis, o *Massachusetts General Hospital*, da *Harvard University* em Boston, e a *Columbia University* em Nova York. Fui aprovado nos três locais e escolhi Boston como meu novo lar nos próximos dois anos. Na mesma época, Luciana passou pelo mesmo processo e também conseguiu um *fellowship* de pesquisa no próprio *Massachusetts General Hospital*. O programa de treinamento em Boston era o único que combinava as áreas de Neurointensivismo e Neurologia Vascular, sendo os outros dois programas somente de Neurointensivismo. Isso definiria minha carreira futura, que hoje se aproxima muito mais da Neurologia Vascular do que do Neurointensivismo.

IV.4 - Fellowship

Quando cheguei em Boston em junho de 1998 eu era o único brasileiro bolsista da *Harvard* no *Massachusetts General Hospital (MGH)*. O ambiente acadêmico era incrível, com pessoas de todo o mundo interessadas na união de uma Medicina de ponta com métodos de pesquisa objetivos. Em média, metade dos residentes de Neurologia do MGH já possuíam título de PhD antes de ingressarem na residência médica. A interação das cadeiras básicas com a clínica era outro ponto forte do ambiente universitário. Reuniões semanais incluíam contribuições de cientistas do *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*, das cadeiras básicas da *Harvard* e de outras universidades em Boston. Meu chefe, Dr. Walter Koroshetz, foi ele próprio um pesquisador básico na área de doença de Huntington antes de mudar seu interesse para doenças cerebrovasculares e neurointensivismo.

Cada um dos dois anos de *fellowship* consistiu em 6 meses de plantões na unidade de terapia intensiva neurológica do hospital e 6 meses de interconsulta na área de doenças cerebrovasculares, incluindo chamadas de urgência para casos com potencial para trombólise intravenosa ou intra-arterial. Os 6 meses de terapia intensiva eram divididos em 3 meses de plantões diurnos e 3 meses de plantões noturnos. Éramos dois *fellows* de primeiro ano e dois *fellows* de segundo ano vendo as mais variadas patologias neurológicas: acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo, AVC hemorrágico, hemorragia subaracnóide, traumatismo crânio-encefálico, insuficiência ventilatória neuromuscular, entre outros. O aprendizado foi exponencial. A interação com grandes nomes da Neurologia como Ferdinando Buonanno, C. Miller Fisher, Raymond Adams, Walter Koroshetz, Lee Schwamm, Guy Rordorf e Phillip

Kistler, entre outros, era diária e constante. Conduzíamos em média 1200 casos por ano na neuro-UTI, com os casos de maior interesse discutidos em sessões semanais; e 500 acidentes vasculares encefálicos agudos (<12 horas) por ano, tendo sido 48 deles submetidos à trombólise intravenosa ou intra-arterial. Esses tratamentos de reperfusão estavam apenas na sua primeira infância no mundo e pouquíssimos serviços no Brasil acumulavam não mais do que cinco casos cada, mas já eram uma realidade bem estabelecida no *MGH*. Além do treinamento clínico intensivo, a estrutura de pesquisa montada permitia desenvolver projetos em paralelo. Fui o *fellow* que na época mais produziu trabalhos: foram 6 trabalhos originais (4 como primeiro autor e 2 como segundo autor), 2 apresentações orais em congressos internacionais e 5 capítulos de livro. Meus colegas de *fellowship* hoje tem carreiras acadêmicas muito bem sucedidas: David Greer é chefe do Serviço de Neurologia da Boston University, Jonathan Rosand é pesquisador sênior da Harvard na área de genética de doenças cerebrovasculares e Mustapha Ezzeddine é diretor do Programa de Neurointensivismo e Neurologia Vascular da *University of Minnesota*.

Minha maior influência na época do *fellowship* certamente foi meu mentor, Walter Koroshetz. Trabalhador incansável, pai de cinco filhos, disposto a discutir casos e orientar trabalhos a qualquer hora do dia ou noite, hoje é Diretor do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*, um dos principais centros de pesquisa do NIH. Até hoje ele me aconselha nas decisões de carreira. C. Miller Fisher e Raymond Adams formaram em conjunto mais de 200 chefes de serviço em neurologia no mundo e eram ativos ainda na época apesar de octogenários, passando visitas com os residentes e compartilhando suas visões históricas na Neurologia. Ferdinando Buonanno é um italiano com mais de 150 publicações na área de doenças cerebrovasculares (foi o pai do “sinal do delta vazio”, sinal tomográfico da trombose venosa cerebral) e uma noção espantosa de metodologia de pesquisa, sendo ele o principal revisor de todos os meus trabalhos da época. Como representante da Neurologia no comitê de ética do *Massachusetts General Hospital*, ele me ensinou muito em termos de ética na área de pesquisa em seres humanos. Na esfera pessoal, “Ferdy”, como preferia ser chamado, se tornou muito amigo – sempre tocávamos juntos (eu no violino e ele no piano) e íamos a concertos nos tempos livres.

Senti desde o início que necessitaria complementar minha formação de pesquisa. Participei de vários cursos noturnos no período de 1998 a 2000, incluindo desenho e condução de

estudos clínicos, bioestatística, didática e como redigir artigos científicos. Defini melhor minha área de interesse: doença cerebrovascular isquêmica. Aprofundei-me nesse tema e aproveitei o tempo para completar meu projeto de tese de doutoramento pela USP.

Em paralelo, comecei a estudar juntamente com um *fellow* de pesquisa turco, Hakan Ay, pacientes submetidos em anos anteriores ao método novo de ressonância magnética de difusão (RMD). Essa colaboração gerou cinco trabalhos, dos quais detalho três. No primeiro quantificamos pela primeira vez a margem de erro da RM convencional no diagnóstico de AVC agudo lacunar, em artigo publicado no *Archives of Neurology* (hoje *JAMA Neurology*), ajudando a estabelecer a RMD como rotina na fase aguda do AVC. Nesse primeiro estudo, notamos um achado interessante em alguns casos de infarto lacunar que apresentavam múltiplas lesões na RMD. Imediatamente desenhamos o segundo estudo, mostrando de forma pioneira o papel de embolia cerebral como causa de alguns infartos lacunares, artigo publicado no *Stroke*, até hoje é citado na estimativa de que cerca de 1/6 dos casos de infarto lacunar podem ter etiologia embólica. Esse segundo artigo, devido ao alto impacto na literatura, foi aceito e publicado antes do primeiro. No terceiro artigo estudamos pacientes com diagnóstico clínico de ataque isquêmico transitório (AIT), mostrando que cerca de metade dos pacientes apresentavam achados na RMD, e que esse achado se correlacionava com a etiologia dos infartos. Na época não havia nenhum artigo na literatura de AIT estudado com RMD. Apresentamos os dados no congresso americano de AVC, simultaneamente a outro grupo de Nova York. Infelizmente, os dados do grupo de Nova York eram muito semelhantes aos nossos e foram publicados antes, o que atrasou a publicação de nossos dados. O conjunto desses trabalhos motivou posteriormente uma revisão do conceito de AIT, que na época era definido como um tempo fixo de janela de tempo (24 horas) e hoje requer um estudo de neuroimagem que documente a ausência de infartos cerebrais agudos.

Notando minha produção acadêmica constante, Dr. Koroshetz abordou-me sobre a redação de alguns artigos de revisão e capítulos de livro. Trabalhamos muito bem juntos, o que levou a uma série seqüencial de artigos e capítulos. Publicamos dois artigos sobre o papel da neuroimagem em pacientes com AVC agudo, no *Topics in Magnetic Resonance Imaging* e *Current Neurology and Neuroscience Reports*. Publicamos 4 capítulos de livro sobre manejo na fase aguda do AVC isquêmico, AVC hemorrágico e hemorragia subaracnóidea, no CD-ROM intitulado *UpToDate* e no livro *Surgical Intensive Care Medicine*. Em seguida fui

abordado por Dr. Kistler, chefe do serviço de AVC, para escrever um capítulo no *UpToDate* sobre infartos lacunares. Tivemos a felicidade de contar, nessa ocasião, com a revisão de Dr. Miller Fisher, um dos pioneiros nesse tópico e um dos pais da Neurologia Vascular no mundo. Na época, o *UpToDate* era uma plataforma recém-criada com uma proposta de atualização mais frequente do que livro-texto, por ser um meio digital. Devido ao sucesso progressivo da plataforma, ela se tornou online e hoje colaboro com 7 tópicos do *UpToDate*, que cresceu a ponto de ser incorporado por mais de 37800 hospitais em todo o mundo, sendo acessado diariamente por mais de 1,7 milhões de profissionais de saúde.

No último ano do *fellowship*, tanto minha esposa quanto eu recebemos convites para permanecer nos respectivos serviços. Voltar foi uma das decisões mais difíceis na minha vida, mas pensamos juntos nas possibilidades de retornar à nossa terra natal e tentar vencer profissionalmente. A saudade da família e amigos, e o desejo de contribuir cientificamente na Bahia e no Brasil foram determinantes na nossa decisão.

IV.5 - Doutorado

Terminei minha Residência em Neurologia em 31 de janeiro de 1998. Imediatamente iniciei o Mestrado em Neurologia pela USP. Nos 6 meses que me restavam em São Paulo antes do *fellowship* em Boston, cumpri a maioria dos créditos da pós-graduação de forma intensiva. Ao mesmo tempo, me mantive ligado ao Serviço da Neurologia de forma extra-oficial, freqüentando os ambulatorios semanais de especialidade: cefaléia (Dr. Getúlio Rabelo), demência (Dr. Ricardo Nitrini), síndromes extrapiramidais (Dr. Egberto Barbosa), neuroinfecção (Dr. José Paulo Smith Nóbrega e Luiz Ramos Machado) e centro de dor crônica (Dr. Manoel Jacobsen Teixeira). Foi uma oportunidade ímpar de aprimorar meu aprendizado adquirido na residência médica.

Em Boston tive a oportunidade de completar meu projeto de tese. O tema da tese, ressonância magnética de difusão no estudo dos infartos lacunares, foi fruto de dois trabalhos anteriormente citados, publicados no *Archives of Neurology* (atual *JAMA Neurology*) e *Stroke*. Tendo completado e publicado os resultados do estudo em duas revistas indexadas, credenciei-me para solicitar a requalificação de minha pós-graduação para o nível de doutorado, a qual obtive no ano de 2000. Após meu retorno ao Brasil, embarquei em

frequentes pontes aéreas entre Salvador e São Paulo para completar as disciplinas requeridas para o doutorado. Defendi a tese e obtive o título de Doutor em Neurologia em outubro de 2001.

O tempo de pós-graduação no Brasil e nos Estados Unidos foram complementares em todos os sentidos. Procurei aproveitar novamente o melhor de dois mundos. Enquanto que matérias da pós-graduação na Neurologia da USP eram de boa qualidade, faltava uma linha de pesquisa bem desenvolvida na área de doenças cerebrovasculares. Em Boston, as linhas de pesquisa já fluíam há vários anos, e aspectos estruturais facilitavam a pesquisa *in loco*: prontuários eletrônicos, biblioteca atualizada com os mais diversos periódicos, um escritório para cada *fellow* com espaço para armazenar dados da pesquisa no trabalho e um serviço de apoio estatístico da *Harvard*.

IV.6 - Retorno a Salvador e estabelecimento das linhas de pesquisa

Minha reinserção em Salvador ocorreu primeiramente no ambiente assistencial do Hospital São Rafael, hospital filantrópico na época gerido pela fundação italiana Monte Tabor, a convite do Dr. Aroldo Bacellar, na época Presidente da Academia Brasileira de Neurologia. Nesse hospital desempenhei o papel de preceptor do programa de residência em Neurologia e implantei o primeiro protocolo de atendimento de fase aguda do AVC da cidade. Em 2002 fui responsável por realizar a primeira trombólise do Norte e Nordeste. Consegui implementar um banco de dados de casos de AVC agudo junto aos então residentes Simone Silva, Carolina Trabuco e Bruno Pedreira. Esse banco de dados gerou uma publicação na revista *Neurology*, sobre o impacto deletério da redução da pressão arterial na fase aguda do AVC. Tamanho foi o impacto desse artigo na época que recebeu editorial específico na revista, divulgação na imprensa leiga americana e depois foi citado nos consensos da *American Stroke Association* de tratamento do AVC. A nível pessoal, consegui provar para mim mesmo que conseguiria continuar a produzir cientificamente no Brasil.

A inserção no meio acadêmico veio com 32 anos de idade, na disciplina de Anatomia, Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde (ICS), onde fui aprovado no concurso para professor substituto em 2001 e de professor efetivo em 2002. Ingressei na carreira de professor com pouca experiência de ensino, mas com o objetivo claro de modificar

a realidade do ensino da Neuroanatomia. Todos os professores de Neuroanatomia que me ensinaram na graduação haviam se aposentado há pelo menos quatro anos e a Neuroanatomia era ensinada em apenas duas aulas teóricas do curso da Anatomia. Consegui convencer o Departamento a abrir novamente espaço na disciplina para mais tópicos em Neuroanatomia e, em 2004, como representante do Departamento de Biomorfologia no Colegiado de Medicina, consegui aprovar a recriação da disciplina de Neuroanatomia na graduação médica na reforma curricular da época. Criei também o “Curso de Extensão em Neuroanatomia Aplicada” que ajudou a disseminar o conhecimento de neuroanatomia aplicada em discussões de casos clínicos para as turmas que nos anos anteriores não haviam sido expostas a esses tópicos. O curso teve lotação completa nas doze edições seguintes e ajudou a conseguir recursos para iniciar meus primeiros projetos de pesquisa.

Três fatos ajudaram na criação da linha de pesquisa inicial. O primeiro fato foi ter conhecido Francisco Reis, cardiologista responsável pelo Ambulatório de Cardiomiopatias e uma pessoa humana fantástica. Juntos estabelecemos as rotinas iniciais de pesquisa de desfechos neurológicos dos pacientes com e sem doença de Chagas admitidos no seu ambulatório. Nessa época eu comparecia semanalmente ao Ambulatório de Cardiomiopatias como consultor neurologista e organizei um banco de dados com a ajuda de três alunos da graduação (Frederico Faiçal, Jorge Torreão e Ricardo Rezende). Criamos juntos o Grupo de Pesquisas em Neurocardiologia, registrado no CNPq. O segundo fato foi ter sido contemplado com uma bolsa de jovem pesquisador da FAPESB em 2003. Além de trazer recursos para iniciar o projeto inicial, me ajudou a organizar o pensamento inicial em um projeto viável para ser executado em dois anos, que seria desenvolvido em conjunto com um orientando de Mestrado, Pedro Antônio Pereira de Jesus, afiliado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da UFBA. O terceiro fato foi a criação da Liga Acadêmica de Neurologia (LAN) em 2004. Um grupo de alunos da UFBA me propuseram a criação da LAN para aprofundar os conhecimentos em Neurologia. Eu e Pedro Antônio Pereira de Jesus seríamos os preceptores e percebi nesse momento a oportunidade de criar um ambulatório de especialidade, que seria ao mesmo tempo campo de prática para os alunos aprenderem Neurologia e um ambiente fértil de pesquisa. A LAN e o Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares foram criados como projeto de extensão do Departamento de Biomorfologia no mesmo turno da semana do Ambulatório de Cardiomiopatias. Até hoje esses dois campos de prática são minha principal fonte de estudos em doença de Chagas, tema

da presente Tese. A LAN, com 15 anos de existência, é hoje um dos modelos de sucesso das ligas acadêmicas em Salvador, com 75 ex membros, dos quais 33 (44%) escolheram como especialidade alguma das Neurociências (Neurologia, Neuropediatria ou Neurocirurgia).

A partir de 2004 conseguimos estabelecer uma colaboração internacional que viabilizaria os demais estudos mais avançados na doença de Chagas. Dra. Karen Furie havia sido minha preceptora no MGH/Harvard e estudava na época biomarcadores séricos na área de doenças cerebrovasculares. Apresentei a ela a ideia de estudarmos a doença de Chagas como um modelo de doença cerebrovascular que poderia ter uma base inflamatória. O *National Institutes of Health (NIH)* havia lançado um edital internacional intitulado “*Global Brain Disorders Across the Lifespan*”, que reuniria projetos colaborativos de países em desenvolvimento com pesquisadores americanos para estudar doenças crônicas cerebrais. Desde então a linha de pesquisa tem contado com o apoio ininterrupto das diversas agências de fomento como *NIH*, CNPq e FAPESB.

Passamos por alguns desafios políticos no Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares, na conhecida disputa por espaços físicos no ambiente universitário. Em uma certa época, precisamos reduzir na metade o número de salas de atendimento, mas conseguimos manter as linhas de pesquisa, o Grupo de Pesquisas em Neurocardiologia e a LAN em plena atividade. Vários anos depois, em 2014, fui aprovado no concurso para médico do Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), principal hospital de ensino da UFBA e com isso conseguimos estabelecer o Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares como campo de prática conjunto do Serviço de Neurologia do HUPES e do Departamento de Biomorfologia do ICS. Garantimos assim a continuidade dos componentes de ensino, pesquisa e extensão desse importante campo de prática na UFBA.

IV.7 - Pós-doutorado

Em 2012 eu já contava com mais de 50 artigos publicados em revistas indexadas e alunos da graduação e pós-graduação interessados em participar da linha de pesquisa. Um dos nossos colaboradores, Antônio Alberto Lopes, nos ajudava nas análises bioestatísticas. No entanto, me incomodava a minha própria limitação de conhecimentos em metodologia científica que permitissem desenhar estudos mais criativos e “fora da caixa”. Abordei minha esposa sobre a

possibilidade de voltar a estudar nos Estados Unidos e ao mesmo tempo expor nossos filhos (dois com 11 anos e uma filha de 8 anos na época) a um intercâmbio em família. Começamos então um longo processo de organização logística que envolvia pedir liberação das nossas atividades acadêmicas na UFBA, interrupção de meus vínculos privados em hospitais/consultório, reestabelecimento de contatos acadêmicos nos Estados Unidos e busca por escolas para os filhos e habitação em Boston. Eu consegui um vínculo de “Assistant Neuroscientist” no *JKP Stroke Research Program*, no *MGH*, e fui aprovado no processo seletivo para o Mestrado em Epidemiologia na *Harvard School of Public Health (HSPH)*. Luciana conseguiu um vínculo de pesquisadora na *Reproductive Endocrine Unit* do *MGH*. Meus pais fizeram Mestrado em Música na década de 1970 em Boston e decidiram nos acompanhar nessa nova experiência. Meu pai iria se dedicar à tradução de um importante livro da área de música. A ida de ambos foi viabilizada por um convite à minha mãe como professora visitante da *Tufts University*, permitindo o crescimento acadêmico adicional de ambos, elaboração de dois livros ao mesmo tempo que ajudavam na educação dos netos.

Vivemos entre junho de 2013 e julho de 2014 como uma família de sete pessoas e dois cachorros. Foi um desafio que trouxe amadurecimento pessoal e acadêmico para todos, certamente uma das melhores experiências em família que já passamos. Eu passava diariamente um turno na *HSPH*, cumprindo os créditos do Mestrado, e outro turno no *MGH*, cumprindo os projetos de pesquisa do Pós-Doutorado. Foi um dos períodos de maior aprendizado e produtividade da minha carreira acadêmica. Durante o turno do *HSPH*, interagia com colegas de mais de 80 nacionalidades para aprender na prática conceitos de bioestatística avançada, metodologia científica e epidemiologia. A diversidade de formações básicas dos colegas ajudou muito na construção dos projetos extraclasse, onde as ideias e soluções que surgiam eram necessariamente “fora da caixa” (pelo menos fora da minha caixa). Durante o turno do *MGH*, eu conseguia aplicar os conhecimentos adquiridos na *HSPH* para elaborar projetos com os pesquisadores da *Harvard*, focando na neuroimagem da doença cerebrovascular. Foi uma combinação perfeita que me rendeu um aumento da produtividade em pesquisa, mas principalmente uma melhora na qualidade dos projetos que ajudei a criar a partir de então.

IV.8 - Resumo de principais publicações

Foram 104 artigos completos em revistas indexadas e 21 capítulos de livro na minha carreira acadêmica até o momento. Dessa produção, 82 artigos e 15 capítulos de livro foram publicados nesses 17 anos de carreira universitária. Os números escondem as dificuldades inerentes a produzir ciência de qualidade no Brasil, de conseguir recursos continuamente das agências de fomento e de manter o grupo de pesquisa produtivo e motivado com as perguntas que fazemos diariamente, mas que podem levar anos para obter respostas adequadas. Apesar das dificuldades, creio que a lista das minhas 20 publicações de maior impacto documenta que é possível vencer esses obstáculos:

AY, H.; **OLIVEIRA FILHO, J.**; BUONANNO, F. S.; EZZEDDINE, M.; SCHAEFER, P. W.; RORDORF, G.; SCHWAMM, L. H.; GONZALEZ, G.; KOROSHETZ, W. J. . Diffusion-weighted imaging identifies a subset of lacunar infarcts associated with embolic source. *Stroke* **JCR**, v. 30, p. 2644-2650, 1999.

Citações: **WEB OF SCIENCE** " 84|**SCOPUS**103

Eu e Hakan Ay reunimos uma série de casos de pacientes com síndromes lacunares do Massachusetts General Hospital, nos quais a ressonância magnética convencional da época (sem a sequência de difusão) teria fechado o diagnóstico etiológico de aterosclerose de pequeno vaso. Em 1/6 dos casos, havia mais uma pequena lesão em outro território vascular, sugerindo etiologia embólica. De fato, após investigados, esses pacientes apresentavam mais frequentemente fontes embólicas proximais como fibrilação atrial, aterosclerose de grade vaso ou trombo intracardíaco. Até hoje é citado como evidência de que alguns infartos chamados “lacunares” podem na verdade ter etiologia embólica. O estudo também ajudou a estabelecer a ressonância magnética de difusão como rotineira na investigação de acidente vascular cerebral.

OLIVEIRA FILHO, J.; EZZEDDINE, M.; SEGAL, A. Z.; BUONANNO, F. S.; CHANG, Y.; OGILVY, C.; RORDORF, G.; SCHWAMM, L. H.; KOROSHETZ, W. J. . Fever in subarachnoid hemorrhage: Relationship to vasospasm and outcome. *Neurology (Cleveland, Ohio)* **JCR**, v. 56, p. 1299-1304, 2001.

Citações: **WEB OF SCIENCE** " 131|**SCOPUS**154

Esse estudo foi uma ideia minha no meu segundo ano de *fellowship* de neurointensivismo no Massachusetts General Hospital. Foi a primeira evidência na literatura de um efeito adverso de febre na hemorragia subaracnóide e também a primeira evidência de que ela poderia ser um sinal clínico de vasoespasma.

EZZEDDINE, M.; LEV, M.; MCDONALD, C. T.; RORDORF, G.; **OLIVEIRA FILHO, J.**; SEGAL, A. Z.; AKSOY, A.; KOROSHETZ, W. J. . CT Angiography with whole brain perfused blood volume imaging: Added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke JCR*, v. 33, p. 959-966, 2002.

Citações: WEB OF SCIENCE = 82|SCOPUS100

Esse estudo foi idéia do meu colega de *fellowship* Mustapha Ezzeddine. Foi um dos primeiros estudos a quantificar a utilidade da angiotomografia (angioTC) na fase aguda do acidente vascular cerebral (AVC). Hoje a angioTC é parte integral da maior parte dos serviços no mundo que atendem pacientes com AVC agudo.

OLIVEIRA FILHO, J.; SILVA, S. C. S.; TRABUCO, C. C.; PEDREIRA, B. B.; SOUZA, E. U.; BACELLAR, A. . Detrimental effect of blood pressure reduction in the first 24 hours of acute stroke onset. *Neurology (Cleveland, Ohio) JCR*, v. 61, n.8, p. 1047-1051, 2003.

Citações: WEB OF SCIENCE = 110|SCOPUS141

Esse trabalho é um dos meus maiores motivos de orgulho. Na época eu atuava como preceptor do Programa de Residência em Neurologia do Hospital São Rafael. Consegui reunir um grupo de residentes interessados em pesquisa para colher dados prospectivamente de pacientes admitidos nas primeiras 24 horas do AVC isquêmico. Um estudante de Medicina da graduação cegado para todos os dados clínicos ficava responsável por ligações telefônicas para avaliar o desfecho funcional desses pacientes, medido pela escala de Rankin. A ficha de coleta tinha apenas uma página, mas incluí pela primeira vez algumas variáveis que eu achei que podiam ter relevância no prognóstico desses pacientes, como a variação da glicemia e da pressão arterial nas primeiras 24 horas. De fato, o grau de redução da pressão arterial nas primeiras 24 horas do AVC foi o principal fator de risco modificável. O trabalho foi apresentado oralmente no *International Stroke Conference* e fui entrevistado pela imprensa americana como um dos trabalhos de destaque daquele congresso. Corremos então para

redigir o artigo final e conseguimos uma publicação na revista *Neurology*, com direito a editorial na mesma revista. Após a publicação, saíram várias reportagens na imprensa leiga americana sobre o artigo e por alguns anos ele foi citado na diretriz americana de atendimento ao AVC agudo.

OLIVEIRA FILHO, J.; VIANA, L. C.; MELO, R. M. V.; FAIÇAL, F.; TORREÃO, J. A.; VILLAR, F.; REIS, F. J. F. B. . Chagas disease is an independent risk factor for stroke: Baseline characteristics of a Chagas disease cohort.. *Stroke JCR*, v. 36, p. 2015-2017, 2005.

Citações: [WEB OF SCIENCE](#)™ 34|[SCOPUS](#)52

Esse trabalho também é motivo de muito orgulho, pois foi o início da nossa linha de pesquisa na doença de Chagas. Contando com um grupo de estudantes de Medicina da UFBA e um cardiologista (Francisco Reis), conseguimos demonstrar pela primeira vez na literatura que a doença de Chagas era um fator de risco para AVC independente da doença cardíaca. Essa observação forma até hoje a base da linha de pesquisa, buscando identificar qual o mecanismo etiológico do AVC nesses casos de doença de Chagas com AVC não-cardioembólico.

TRABUCO, C. C.; JESUS, P. A. P.; BACELLAR, A.; **OLIVEIRA FILHO, J. .** Successful thrombolysis in cardioembolic stroke from Chagas disease. *Neurology (Cleveland, Ohio) JCR*, v. 64, p. 170-171, 2005.

Citações: [WEB OF SCIENCE](#)™ 8|[SCOPUS](#)13

Nessa publicação, documentamos os dois primeiros casos de pacientes com doença de Chagas e AVC agudo que apresentaram boa evolução após tratamento trombolítico. Na época havia dúvidas se a alta prevalência de trombos intracavitários não poderia aumentar a taxa de fragmentação desse trombo e aumentar a morbidade aguda do AVC. Desde então, diversos outros pacientes com a doença de Chagas foram beneficiados com o tratamento.

CINCURA, CAROLINA; PONTES-NETO, OCTAVIO M.; NEVILLE, IURI S.; MENDES, HENRIQUE F.; MENEZES, DANIELA F.; MARIANO, DÉBORA C.; PEREIRA, ISSANA F.; TEIXEIRA, LARISSA A.; JESUS, PEDRO A.P.; DE QUEIROZ, DANILO C.L.; PEREIRA, DAVIDSON F.; PINTO, ELEN; LEITE, JOÃO P.; LOPES, ANTONIO A.; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY .** Validation of the National Institutes of Health Stroke

Scale, Modified Rankin Scale and Barthel Index in Brazil: The Role of Cultural Adaptation and Structured Interviewing. *CEREBROVASCULAR DISEASES JCR*, v. 27, p. 119-122, 2009.

Citações: [WEB OF SCIENCE](#)™ 50|[SCOPUS](#)59

Esse artigo foi o primeiro de muitos estudos colaborativos nacionais, nesse caso com o grupo da USP de Ribeirão Preto. A ideia partiu de uma estudante de Medicina na época, Carolina Cincurá, que participava do nosso grupo de pesquisa. Metodologia muito simples, envolvia dois investigadores independentes que avaliavam as três escalas em pacientes do ambulatório de AVC. Apresentei a ideia para Octávio Pontes-Neto e ele se interessou em participar com pacientes do ambulatório de AVC da USP de Ribeirão Preto. O estudo é muito citado até hoje, pois foi responsável por validar na língua portuguesa as três principais escalas usadas na área de pesquisa em doenças cerebrovasculares.

OLIVEIRA-FILHO, JAMARY; VIEIRA-DE-MELO, RODRIGO M.; REIS, PAULO S. O.; LACERDA, AMANDA M.; NEVILLE, IURI S.; CINCURA, CAROLINA; MENEZES, DANIELA F.; VIANA, LEILA C.; JESUS, PEDRO A. P.; LOPES, ANTONIO A.; REIS, FRANCISCO J. F. B.; FURIE, KAREN L. . Chagas disease is independently associated with brain atrophy. *Journal of Neurology JCR*, v. 256, p. 1363-1365, 2009.

Citações: [WEB OF SCIENCE](#)™ 5|[SCOPUS](#)8

Esse estudo para mim representa como vencer obstáculos em pesquisa no Brasil. Na época não tínhamos recursos para custear exames complementares, mas tínhamos um grupo de estudantes de Medicina da UFBA interessados em publicar e um aluno da pós-graduação (Paulo Reis) que era fisioterapeuta e professor de anatomia. Havia uma observação interessante em estudos anátomo-patológicos da década de 1970 da UFBA que atrofia cerebral era mais frequente em pacientes que faleciam com cardiomiopatia chagásica, em comparação com cardiomiopatia dilatada idiopática. No entanto, os grupos diferiam em vários aspectos clínicos como idade e grau de acometimento miocárdico. Era a oportunidade perfeita para fazer um estudo *in vivo* com neuroimagem. Conseguimos com Francisco Reis um acordo de colaboração com um hospital próximo ao Hospital Universitário Prof. Edgard Santos (Hospital Salvador) para usar o aparelho de tomografia em horários ociosos, sem custo para o grupo de pesquisa. O exame de tomografia saía impresso em películas que eram então

fotografadas com uma câmera digital e arquivadas em um computador notebook. Esses dois últimos equipamentos foram adquiridos com uma verba de R\$4000 da FAPESB, em um edital para “novos pesquisadores”. Quando todos os >1600 cortes tomográficos já estavam fotografados, o computador apresentou um defeito e apagou todo o arquivo com as imagens. Rodrigo Veira de Melo (na época estudante de Medicina) e Paulo Reis re-fotografaram todas as imagens, em um trabalho de resiliência. O volume cerebral foi então cuidadosamente medido em cada um dos >1600 cortes tomográficos pelo nosso anatomista Paulo Reis, cegado para todos os dados clínicos, usando o software gratuito ImageJ. O resultado foi a primeira demonstração *in vivo* na literatura da existência de atrofia cerebral associada à doença de Chagas.

OLIVEIRA FILHO, J. Stroke and brain atrophy in Chagas disease: A new theory proposition. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 3, p. 22-26, 2009.

Citações: 4

Esse artigo de revisão detalha nossa teoria referente aos efeitos da doença de Chagas no cérebro adulto.

JESUS, PEDRO A.P.; NEVILLE, IURI; CINCURÁ, CAROLINA; MENEZES, DANIELA F.; VIEIRA-DE-MELO, RODRIGO M.; LACERDA, AMANDA M.; VIANA, LEILA C.; PEREIRA, DAVIDSON F.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, JR., VALTER; REIS, FRANCISCO J.F.B.; MACEDO, CRISTIANO; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY**. Stroke History and Chagas Disease Are Independent Predictors of Silent Cerebral Microembolism in Patients with Congestive Heart Failure. *Cerebrovascular Diseases* , v. 31, p. 19-23, 2011.

Citações:  3| 6

Esse estudo é mais uma demonstração de como fazer estudos com poucos recursos. Na época eu havia adquirido com recursos próprios um aparelho de Doppler transcraniano para realizar esse exame nos hospitais privados de Salvador. Eu cedi o aparelho um turno por semana para um pós-graduando, Pedro Antonio Pereira de Jesus, realizar monitorização durante uma hora de sinais de microembolia (SME) nas artérias cerebrais intracranianas, cegado para todos os dados clínicos dos pacientes. Pedro é um desses pós-graduandos perspicazes, extremamente responsável e com um raciocínio aguçado tanto para assistência clínica quanto para a

pesquisa. Ele realizou sozinho todos os exames de Doppler transcraniano do estudo, sem capacete de fixação para auxiliar na execução do exame e sem se queixar uma única vez dessa tarefa. Um grupo de estudantes de Medicina da UFBA colhia os dados clínicos e encaminhava os pacientes para realizar o Doppler. Na época sabíamos que esses SME eram mais frequentemente detectados em grupos de alto risco de recorrência de AVC, como estenose carotídea aterosclerótica, doença valvar cardíaca e fibrilação atrial. A doença de Chagas nunca havia sido estudada. Ao final do estudo, confirmamos nossa hipótese de que a doença de Chagas apresentava mais frequentemente SME em comparação com pacientes cardiopatas sem a doença de Chagas e conseguimos uma bela publicação.

TUDE MELO, JOSÉ ROBERTO; ROCCO, FEDERICO DI; BLANOT, STÉPHANE; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY**; ROUJEAU, THOMAS; SAINTE-ROSE, CHRISTIAN; DURACHER, CAROLINE; VECCHIONE, ANTONIO; MEYER, PHILIPPE; ZERAH, MICHEL . Mortality in Children With Severe Head Trauma: Predictive Factors and Proposal for a New Predictive Scale. *Neurosurgery JCR*, v. 67, p. 1542-1547, 2010.

Citações: WEB OF SCIENCE™ 20|SCOPUS36

José Roberto Tude Melo é um neurocirurgião apaixonado pela pesquisa. Eu participei da sua banca de Mestrado (com o tema de traumatismo craniano na emergência do Hospital Geral do Estado da Bahia). Ele posteriormente me procurou em 2008 interessado em estudar crianças com traumatismo craniano sob minha orientação no Doutorado e conseguiu sozinho um contato com Michel Zerah, neurocirurgião pediátrico no Pitié-Salpêtrière Hospital em Paris, França, onde ele completaria um ano de doutorado-sanduiche e publicaria três trabalhos científicos. O trabalho acima é o mais citado deles, propondo a criação de uma escala clínica preditiva de mortalidade em crianças com traumatismo craniano, publicado na prestigiosa revista *Neurosurgery*.

VALENÇA, GUILHERME T.; GLASS, PHILIP G.; NEGREIROS, NADJA N.; DUARTE, MEIRELAYNE B.; VENTURA, LAIS M.G.B.; MUELLER, MILA; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY** . Past smoking and current dopamine agonist use show an independent and dose-dependent association with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders JCR*, v. 19, p. 698-700, 2013.

Citações: WEB OF SCIENCE™ 14|SCOPUS10

Esse estudo representa minha incursão na linha de pesquisa em doença de Parkinson. Um colega neurologista, Guilherme Valença, havia retornado da Inglaterra após quase dois anos estudando distúrbios do movimento sob a orientação de Prof. Andrew Lees, em seguida passou mais um semestre no serviço da UFMG com Dr. Francisco Cardoso e finalmente montou um ambulatório de movimentos anormais em um serviço de referência do Estado da Bahia no Sistema Único de Saúde. Ele queria iniciar uma pós-graduação e percebi que poderíamos unir forças, ele com os conhecimentos da doença e eu com o conhecimento metodológico. Nesse primeiro artigo, fruto do Mestrado, demonstramos que pacientes com Parkinson que haviam sido fumantes no passado mais frequentemente apresentavam distúrbios do controle dos impulsos, principalmente quando expostos a agonistas dopaminérgicos, uma associação posteriormente confirmada em outros estudos.

PINTO, ELEN BEATRIZ; NASCIMENTO, CARLA; MARINHO, CAMILA; OLIVEIRA, ILANA; MONTEIRO, MAIANA; CASTRO, MAYRA; MYLLANE-FERNANDES, PAULA; VENTURA, LAÍS M. G. B.; MASO, IARA; LOPES, A. A.; **OLIVEIRA FILHO, J.**. Risk Factors Associated With Falls in Adult Patients After Stroke Living in the Community: Baseline Data From a Stroke Cohort in Brazil. Topics in Stroke Rehabilitation **JCR**, v. 21, p. 220-227, 2014.

Citações: WEB OF SCIENCE™ 6|SCOPUS8

Esse artigo representa uma parceria extremamente frutífera com uma fisioterapeuta e professora universitária, Elen Pinto. Elen havia retornado da Alemanha após um treinamento focado na reabilitação neurológica, interessada em estudar pacientes com AVC. Apesar de já ser uma fisioterapeuta e professora experiente, queria avançar nas pesquisas da área e propôs fazer Mestrado e Doutorado sob minha orientação. Nesse primeiro artigo colaborativo, um grupo de estudantes de Fisioterapia sob orientação de Elen e estudantes de Medicina sob minha orientação estudaram fatores preditivos de queda, algo que posteriormente geraria uma escala preditora de queda nessa população, atualmente em fase de validação multicêntrica. Desde então, vários outros alunos de Elen tem defendido teses e dissertações nesse tema.

ALMEIDA, LORENA R.S.; SHERRINGTON, CATHERINE; ALLEN, NATALIE E.; PAUL, SERENE S.; VALENCA, GUILHERME T.; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY**; CANNING, COLLEEN G. . Disability is an Independent Predictor of Falls and Recurrent

Falls in People with Parkinson's Disease Without a History of Falls: A One-Year Prospective Study. J PARKINSON DIS **JCR**, v. 5, p. 855-864, 2015.

Citações: **WEB OF SCIENCE** = 8|**SCOPUS**6

Nesse artigo, expandimos a linha de pesquisa em reabilitação para a doença de Parkinson, com o tema de quedas nessa população. Lorena Almeida foi uma das pós-graduandas mais produtivas e proativas que já tive. Ela sozinha conseguiu um contato com um grupo de pesquisa em reabilitação na Austrália e fez um doutorado-sanduiche que estabeleceu uma colaboração internacional com o nosso grupo de pesquisa. Nesse estudo, fruto do Mestrado, Lorena estudou uma coorte de pacientes com doença de Parkinson e detectou uma série de variáveis preditoras de queda. Mais adiante, ela usaria uma extensão desse banco de dados na Austrália para propor a criação de uma escala clínica preditora de quedas (ALMEIDA, LORENA R.S.; VALENCA, GUILHERME T.; NEGREIROS, NÁDJA N.; PINTO, ELEN B.; **Oliveira-Filho, Jamary** . Predictors of Recurrent Falls in People with Parkinson's Disease and Proposal for a Predictive Tool. Journal of Parkinsons Disease **JCR**, v. 7, p. 1-12, 2017.)

OLIVEIRA-FILHO, JAMARY; ORNELLAS, ANA C.P.; ZHANG, CATHY R.; OLIVEIRA, LUCIANA M.B.; ARAÚJO-SANTOS, THÉO; BORGES, VALERIA M.; VENTURA, LAÍS M.G.B.; REIS, FRANCISCO J.F.B.; ARAS, ROQUE; FERNANDES, ANDRÉ M.; ROSAND, JONATHAN; GREENBERG, STEVEN M.; FURIE, KAREN L.; ROST, NATALIA S. . COX-2 rs20417 Polymorphism Is Associated with Stroke and White Matter Disease. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases (Print) **JCR**, v. 24, p. 1817-1822, 2015.

Citações: **WEB OF SCIENCE** = 5|**SCOPUS**5

Nesse estudo orientei o doutorado de uma bióloga, Ana Carolina P. Ornellas, que aprendeu técnicas de biologia molecular sob a co-orientação de minha esposa, Luciana MB Oliveira. Na época que desenhamos o estudo, acabava de sair um artigo sobre polimorfismos da COX-2 como fator de risco para AVC e ainda se conseguia publicar artigos com metodologia de “gene-candidato”. Na época que terminamos o estudo, a maioria das publicações apresentava metodologia de rastreamento genômico e amostras > 5000 pacientes. Nosso desafio era publicar com amostra pequena e metodologia já atrasada para a época. Aproveitei que estava no meu

ano de pós-doutorado em Boston e apresentei os resultados do nosso projeto na reunião de pesquisa semanal do grupo de neurologia vascular do MGH. Uma das investigadoras se interessou muito pelo estudo e pelo potencial de validar o mesmo gene na sua população de pacientes submetidos a ressonância magnética, onde havia quantificação da doença microvascular assintomática. Conseguimos assim um estudo colaborativo de alta qualidade, onde o mesmo gene foi validado em duas populações e associado a doença cerebrovascular silenciosa.

ARSAVA, E. MURAT; KIM, GYEONG-MOON; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY**; GUNGOR, LEVENT; NOH, HYUN JIN; LORDELO, MORGANA DE JESUS; AVERY, ROSS; MAIER, ILKO L.; AY, HAKAN . Prediction of Early Recurrence After Acute Ischemic Stroke. JAMA NEUROL **JCR**, v. 73, p. 396-401, 2016.

Citações: WEB OF SCIENCE " 7 | SCOPUS 9

Esse estudo foi uma colaboração com meu ex-colega de fellowship, o turco Hakan Ay. Nos encontramos em um congresso e ele me falou de uma escala que ele havia desenvolvido para prever a recorrência precoce (90 dias) do AVC. Uma de nossas alunas da graduação em Medicina da UFBA, Morgana de Jesus, coletou os dados de um hospital privado de Salvador e Hakan reuniu os dados com bancos de dados dos Estados Unidos e Coréia do Sul. O resultado foi uma publicação de alto impacto no JAMA Neurology, mostrando que algumas características de neuroimagem como múltiplos infartos em territórios diferentes, ou com idades diferentes pela ressonância magnética de difusão, preveem uma recorrência precoce.

OLIVEIRA-FILHO, JAMARY; HENRIQUES, DANIELE F.; COSTA, FEDERICO; MATTOS, ADRIANA; FELZEMBURGH, RIDALVA; NERY, NIVISON; KO, ALBERT I. . Seizures as a Complication of Congenital Zika Syndrome in Early Infancy. AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE **JCR**, v. 98, p. 1860-1862, 2018.

Em 2014 eu havia retornado do pós-doutorado em Boston com conhecimento aprofundado de epidemiologia. Eis que no ano seguinte em Salvador fomos o epicentro de uma epidemia sem precedentes. Um novo vírus foi identificado por um pesquisador do meu instituto, Dr. Gúbio Soares, após um infectologista identificar uma série de pacientes com “dengue atípica”. Esse vírus, o zikavírus, foi responsável nesse mesmo ano por uma epidemia de síndrome de

Guillain Barré em adultos; e nove meses mais tarde por uma epidemia de uma nova afecção congênita caracterizada por microcefalia (nas formas mais graves), artrogripose e alterações oftalmológicas, hoje bem caracterizada como a síndrome do zikavirus congênita (SZC). Eu havia conhecido um pesquisador da Harvard University quando eu era bolsista de iniciação científica na FIOCRUZ-Bahia, o infectologista Albert Ko. Albert mantinha um vínculo com a FIOCRUZ-Bahia e era chefe do serviço de infectologia da Yale University. Ele veio a Salvador para implementar a vigilância epidemiológica da doença e me chamou para colaborar. Esse trabalho é fruto dessa colaboração e chama a atenção para uma das complicações mais frequentes no primeiro ano de vida da criança portadora de SZC. Foi uma experiência muito educativa ajudar em um trabalho de campo em minha própria cidade natal. Atualmente continuamos colaborando com três de meus pós-graduandos estudando diferentes aspectos da SZC.

NERI, LIDIANNE R; TORREÃO, JORGE A; PORTO, LOUISE M; GONÇALVES, BEATRIZ MM; ANDRADE, ALISSON L; PEREIRA, CAMILA B; GARCIA, KARINA O; CATTO, MARÍLIA B; MUINOS, PEDRO JR; MAIA, RENATA M; SILVA, THIAGO C; JESUS, PEDRO AP; ROCHA-FILHO, JOSÉ A; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY**. Factors associated with abnormal cardiac magnetic resonance imaging in embolic stroke of undetermined source. INTERNATIONAL JOURNAL OF STROKE **JCR**, v. 14, p. NP6-NP9, 2019.

Nesse estudo, uma Mestranda e ex-residente de Neurologia Lidianne Neri aproveitou bem a infraestrutura do nosso Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares da UFBA para realizar seu trabalho. Na época já havíamos conseguido organizar bem o ambulatório, que recebe até hoje pacientes oriundos das unidades de AVC públicas de Salvador (Hospital Geral Roberto Santos – HGRS e Hospital do Subúrbio) e do próprio Hospital Universitário Prof. Edgard Santos. Os pacientes matriculados conseguem investigar bem as etiologias do AVC isquêmico e hemorrágico. Como no restante do mundo, cerca de 30% dos casos permanecem de causa desconhecida. Aproveitamos para investigar essa população com ressonância magnética cardíaca, em colaboração com um ex-aluno e atual cardiologista Jorge Torreão. Jorge foi um dos nossos primeiros alunos do grupo de pesquisa (vide publicação na *Stroke* em 2005), fez cardiologia no InCor em São Paulo onde aprendeu a técnica. O resultado foi essa bela publicação, onde demonstramos que pacientes com doença de Chagas ou histórico de doença

coronariana frequentemente apresentam novos achados na ressonância cardíaca que podem mudar o diagnóstico etiológico e a escolha de prevenção secundária.

MASO, IARA; PINTO, ELEN BEATRIZ; MONTEIRO, MAIANA; MAKHOUL, MARINA; MENDEL, TASSIANA; JESUS, PEDRO A. P.; **OLIVEIRA-FILHO, JAMARY** . A Simple Hospital Mobility Scale for Acute Ischemic Stroke Patients Predicts Long-term Functional Outcome. *Neurorehabilitation and Neural Repair* **JCR**, v. 8, p. 614-622, 2019.

Iara Maso é uma fisioterapeuta e ex-aluna de Dra. Elen Pinto. Na época eu já lecionava a disciplina de Bioestatística no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da UFBA. Iara foi uma das mais brilhantes alunas da disciplina e rapidamente assumiu as análises do seu projeto. O projeto foi 100% ideia de Iara, que coletou com ajuda de outras fisioterapeutas os dados da Unidade de AVC do HGRS. A ideia de Iara parecia simples – usar a sua observação clínica como fisioterapeuta para criar uma nova escala clínica não baseada na quantificação do déficit neurológico, mas no desempenho funcional durante a avaliação da fisioterapia. Conseguimos nesse estudo demonstrar que esse desempenho funcional é um forte preditor de desfecho funcional, independente do grau de déficit neurológico. A escala tem sido usada no HGRS também como guia para identificar qual aspecto funcional precisa ser mais enfatizado na fisioterapia de cada indivíduo após o AVC.

FERRAZ, DANIEL DOMINGUEZ; TRIPPO, KAREN VALADARES; DUARTE, GABRIEL PEREIRA; NETO, MANSUETO GOMES; SANTOS, KIONNA OLIVEIRA BERNARDES; **OLIVEIRA FILHO, JAMARY**. The effects of functional training, bicycle exercise and exergaming on walking capacity of elderly with Parkinson's disease: a pilot randomized controlled single-blinded trial. *ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION* **JCR**, v. 99, p. 826-833, 2018.

Daniel e Karen são professores de fisioterapia atuando nas universidades de Salvador. Eles me procuraram para orientar o Doutorado no PPgCS, com o desafio de realizar um ensaio clínico randomizado em pacientes com doença de Parkinson em um ambulatório do SUS do governo do Estado da Bahia. Com todas as dificuldades inerentes a um ensaio clínico randomizado com desfecho cegado sem patrocinador, Daniel e Karen assumiram a tarefa com

competência e publicaram esse estudo, demonstrando efeitos benéficos dos três tratamentos no desfecho intermediário de velocidade da marcha. O ensaio clínico continuou até o 6º mês após o tratamento para avaliar a frequência de quedas, demonstrando uma redução na taxa de quedas nos três grupos em comparação com a frequência de quedas nos 6 meses anteriores, artigo esse em fase de submissão a revista indexada.

MARTINS, SO; MONT'ALVERNE, F; REBELLO, LC; ABUD, DG; SILVA, GS; LIMA, FO; PARENTE, BSM; NAKIRI, GS; FARIA, MB; FRUDIT, ME; CARVALHO, JJF; WAIHRICH, E; FIOROT JÚNIOR, JA; CARDOSO, FB; HIDALGO, RCT; ZETOLA, VF; CARVALHO, FM; SOUZA, AC; DIAS, FA; BANDEIRA, D; ALVES, MM; WAGNER, MB; CARBONERA, LA; **OLIVEIRA-FILHO, J**; BEZERRA, DC; LIEBESKIND, DS; BRODERICK, J; MOLINA, CA; PASSOS, JEF; SAVER, JL; PONTES-NETO, OM; NOGUEIRA RG. Thrombectomy for stroke in the public healthcare system of Brazil. *New England Journal of Medicine*, v.382, p. 2316-2326, 2020.

Nada melhor do que finalizar uma lista de publicações científicas com uma publicação no *New England Journal of Medicine*, a revista médica de maior impacto no mundo. O estudo foi encomendado pelo Ministério da Saúde para investigar a custo-eficácia da tromboectomia mecânica em um país em desenvolvimento como o Brasil, dentro de hospitais da rede do Sistema Único de Saúde. Participei ativamente desde o planejamento do estudo, que começou em 2013 em diversas reuniões com o Ministério da Saúde, a indústria de dispositivos de tromboectomia mecânica e colegas próximos da neurologia vascular do Brasil. Os dois principais autores, Sheila Martins e Raul Nogueira, são conhecidos de longa data. Sheila foi membro da diretoria da SBDCV durante a minha presidência entre 2010 e 2012. Raul foi residente de Neurologia do Massachusetts General Hospital quando eu era Fellow de Neurologia Vascular da mesma instituição, entre 1998 e 2000 e hoje coordena o setor de Neurointervenção da Emory University. Diversos outros autores são amigos e colaboradores científicos que interagem juntos há quase duas décadas em congressos da área. Esse certamente foi um dos fatores que fez desse ensaio clínico um sucesso, o primeiro ensaio clínico na área de Neurologia Vascular 100% desenhado e executado no Brasil; e a primeira demonstração de eficácia de tromboectomia mecânica no AVC isquêmico em um país em desenvolvimento.

IV.9 - Formação de recursos humanos

Nesses 18 anos de docência na UFBA fui diretamente responsável pela formação em neurociências de 2720 alunos de Medicina, além de cerca de 200 alunos de fonoaudiologia, 200 alunos de fisioterapia e 40 alunos de psicologia. No curso de Medicina, fui responsável pela reestruturação da disciplina de Neuroanatomia, que se encontrava extinta há cerca de quatro anos, em decorrência da aposentadoria sem substituição dos professores anteriores. Foi um desafio que enfrentei com muita dedicação, sendo único professor da disciplina durante vários anos, até o surgimento de concurso público que aprovou os professores Pedro Antônio Pereira de Jesus, ex-orientando meu do Mestrado e Doutorado, e Igor Maldonado, neurocirurgião e colega de trabalho. Ambos se inseriram com maestria na metodologia que eu havia aperfeiçoado nos anos anteriores, baseada no conceito de priorizar aulas práticas e discussões de casos clínicos, que ocupavam 6 das 8 horas semanais da disciplina. O resultado dessa metodologia tem sido muito gratificante ao longo desses anos: na avaliação semestral dos estudantes de Medicina a Neuroanatomia é geralmente a disciplina mais bem pontuada do semestre e uma das melhores do curso de Medicina, sempre com média acima de 9,0 pontos; e fui convidado pelos formandos em Medicina para ser Patrono em duas ocasiões, Parainfo em uma ocasião, Professor Homenageado cinco vezes e professor da Aula da Saudade duas vezes. Essas homenagens são para mim o melhor retorno que a classe acadêmica discente pode me conferir como professor.

Além da atuação na disciplina obrigatória de Neuroanatomia, fui responsável pela criação do Programa de Monitoria da mesma disciplina, que formou cerca de 90 monitores que auxiliam nas aulas práticas de Neuroanatomia durante um semestre e no segundo semestre são expostos à propedêutica neurológica e discussão de pacientes internados. Por fim, detalhes da criação do Grupo de Pesquisa de Neurocardiologia e da Liga Acadêmica de Neurologia em 2004 já foram expostos no item V.6 e representam o coroamento dessa minha aproximação com a classe discente. A nível pessoal, diversos ex-monitores se tornaram amigos próximos que vejo com frequência em Salvador ou nas viagens a São Paulo.

Um dos grupos de monitores há alguns anos propôs investigar o efeito da criação da disciplina de Neuroanatomia sobre a escolha das especialidades médicas, algo que se tornou o trabalho de conclusão de curso de um dos alunos, Paulo Roberto de Souza. Desenvolvemos um estudo

quasi-experimental comparando o efeito da extinção da disciplina de Neuroanatomia na UFBA com o mesmo período histórico da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), escola de Medicina privada tradicional em Salvador. Foram 1999 alunos da UFBA comparados a 2407 alunos da EBMSP estudados em três períodos históricos: formandos de 2000.1 a 2006.1 aposentadoria gradual dos professores da Neuroanatomia na UFBA; 2006.1 a 2008.2 extinção da Neuroanatomia na UFBA; e 2008.2 a 2012.1 reestruturação da Neuroanatomia na UFBA. O terceiro período coincide com o início da minha docência na UFBA. Os monitores conferiram cada um dos nomes de formandos das duas faculdades no Conselho Federal de Medicina e no Conselho Nacional de Residência Médica. A escolha de especialidades em Neurociências (Neurologia, Neuropediatria ou Neurocirurgia) foi de 2,0%, 3,1% e 5,2% nos três períodos na UFBA e 2,4%, 4,5% e 2,2% nos três períodos na EBMSP, mostrando uma associação significativa entre a presença da Neuroanatomia no terceiro período na UFBA e a escolha de especialidades em Neurociências (razão de chances=2,90, intervalo de confiança 95%=1,16 a 7,29, $p=0,023$).

Na pós-graduação, fui responsável pela formação de 35 pós-graduandos nos programas PPgMS e PPgCS da UFBA. Atuei como coordenador do PPgCS por dois anos e fui responsável por duas disciplinas: Metodologia Científica Aplicada e Bioestatística, onde pude passar meus conhecimentos adquiridos durante o Mestrado em Epidemiologia da HSPH. Atualmente, está em curso uma solicitação para criar uma nova disciplina “Inferência Causal”, onde pretendo desenvolver métodos mais avançados de análise bioestática inferencial com os alunos da pós-graduação.

IV.10 - Atividades de extensão

Considero as atividades de extensão como a oportunidade da Universidade em se envolver na comunidade extramuros e quase um dever no mundo atual, no qual a necessidade de justificar o investimento social na Universidade com o imposto do contribuinte se impõe. Nesse sentido, me envolvi em quatro projetos de extensão principais. O primeiro foi o Curso de Extensão em Neuroanatomia Aplicada, projeto semestral que chegou na sua 12ª edição. Iniciei esse projeto em 2003 por solicitação dos alunos da UFBA de semestres anteriores à minha contratação como docente. Os alunos de Medicina da UFBA de 2002 em diante cursavam regularmente o curso de Neuroanatomia e passavam sua impressão do curso aos

seus veteranos de anos anteriores, o que gerou uma grande procura por um curso de extensão. Criei então esse curso de extensão para alunos de Medicina da UFBA ou de outras universidades do Estado da Bahia no formato de duas semanas intensivas, com aulas todas as noites e um sábado pela manhã, nos quais eu revisava de forma condensada a Neuroanatomia básica e em seguida desenvolvia uma atividade focada na discussão de casos clínicos com foco no diagnóstico topográfico. Havia uma taxa de inscrição simbólica, que ajudava na confecção de novas peças anatômicas, na reforma de algumas salas do Instituto e em passagens aéreas para congressos científicos para mim e para os alunos do incipiente grupo de pesquisas. A inscrição no curso de extensão ocorria em uma das fundações afiliadas à UFBA (Fundação Escola Politécnica – FEP), com hora marcada de início. Durante vários anos, essa data de inscrição era marcada por uma fila que antecedia a abertura da FEP e as vagas se encerravam em poucas horas. Alunos de outras faculdades de Medicina de Salvador e cidades vizinhas também buscavam se inscrever e motivaram a continuidade do curso até a 12ª edição. Encerrei o projeto com a sensação de dever cumprido, desviando minha atenção para novos projetos.

A segunda atividade de extensão foi a criação da Liga Acadêmica de Neurologia, projeto detalhado na sessão V.6. A terceira atividade de extensão foi desenvolvida como ideia da própria LAN. Alguns alunos membros na época pensaram em desenvolver uma atividade educativa nas escolas públicas e privadas de Salvador, focada no reconhecimento dos sinais e sintomas do AVC, chamado “AVC nas Escolas”. Esse projeto iniciado em julho de 2017 já beneficiou mais de 2000 alunos das escolas de Salvador. Uma das ideias criadas pelos alunos da UFBA foi usar a sigla SAMU (de Serviço de Atendimento Móvel de Urgência) para lembrar aos alunos das escolas quais eram os principais sinais e sintomas do AVC (Sorriso – pedir para o paciente sorrir e o examinador observar o desvio da rima labial; Abraço – pedir para o paciente levantar os braços e o examinador observar a fraqueza em um dos braços; Música – pedir para o paciente repetir uma frase como se fosse uma música e o observador detectar dificuldade para falar; Urgente – o observador ligar rapidamente para o SAMU192). Na época eu atuava como Presidente da Sociedade Brasileira de Doenças Cerebrovasculares (SBDCV) e conseguimos tornar a sigla SAMU como o formato adotado pelo Ministério da Saúde para educação da população brasileira sobre os sinais e sintomas do AVC. Fizemos ainda um vídeo para as crianças com uma música composta pela minha mãe, Alda Oliveira,

para ajudar a fixar esses sinais e sintomas, que já foi visualizado no YouTube 89.005 vezes (portal <https://youtu.be/qrqTpAyB6kY> acessado em 13/08/2020).

Por fim, desenvolvemos como parte das atividades da SBDCV ações educativas para a população sobre sinais de alerta, identificação de fatores de risco e medidas de prevenção ao AVC desde 2008 no Dia Mundial do AVC (29 de outubro de cada ano). Os estudantes da UFBA, em especial os membros da LAN, participaram ativamente das atividades em Salvador, enquanto várias outras cidades do Brasil faziam atividades locais apoiadas pela SBDCV. Exemplos de atividades foram corridas, caminhadas, eventos musicais, divulgação da campanha em estádios de futebol no intervalo de jogos do Brasileirão, entrevistas na imprensa leiga e palestras para vítimas de AVC e seus familiares. Como Presidente da SBDCV, em 2011 nós recebemos o prêmio de melhor campanha mundial do Dia do AVC pela *World Stroke Organization*.

IV.11 - Atividades administrativas

Inicialmente não gostava muito de atividades administrativas, pois considerava que minhas principais qualidades eram efetivamente no ensino e na pesquisa. No entanto, percebi desde o início que conhecer a estrutura da Universidade era importante para a minha formação acadêmica e poderia ajudar a aprimorar nas duas outras atividades. Comecei coordenando a disciplina de Anatomia IIA e em seguida na Neuroanatomia, atividade que desempenho de forma quase ininterrupta desde 2002.

Em seguida fui representante do Departamento de Biomorfologia no Colegiado de Medicina. Essa representação teve como principal resultado a reforma curricular de 2004, da qual participei ativamente e gerou alguns efeitos práticos importantes na graduação básica da UFBA: identificamos com os alunos que os professores das disciplinas básicas não conversavam entre si, gerando tanto assuntos que eram ministrados em duplicidade como assuntos importantes que não eram abordados em nenhuma disciplina. Identificamos ainda que assuntos complementares eram muitas vezes ministrados em semestres distintos, o que dificultava o aprendizado do aluno. Criamos assim um currículo onde assuntos complementares eram dados no mesmo semestre por disciplinas distintas que agora conversavam entre si com um coordenador específico em cada semestre. Para as

Neurociências essa definição foi excelente, pois anteriormente a Neuroanatomia era dada no primeiro semestre do curso, Fisiologia do Sistema Nervoso no segundo semestre e Biofísica da transmissão neural no terceiro semestre. Conseguimos unificar as três disciplinas no segundo semestre e melhoramos a comunicação entre os professores de cada uma das disciplinas, o que melhorou muito o aprendizado dos alunos.

Minha terceira tarefa na UFBA foi atuar como vice-chefe e depois Chefe do Departamento de Biomorfologia. Durante a minha gestão, fizemos uma série de concursos públicos, reduzindo drasticamente a quantidade de professores substitutos do Departamento. Conseguimos estabelecer ainda um convênio contínuo com o Instituto Médico-Legal Nina Rodrigues, que possibilitou renovar uma série de peças anatômicas do Departamento. Essas conquistas me permitiram enxergar a Universidade em toda a sua complexidade administrativa e conhecer pessoas realmente interessadas em melhorar sua infraestrutura profissional e física.

Fora do âmbito universitário, minha principal função administrativa foi na SBDCV, onde atuei como Vice-Presidente por 2 anos e como Presidente por mais 2 anos (entre 2008 e 2012). Nesse período, convivi intensamente com Gabriel Rodrigues de Freitas (RJ) e Sheila Ouriques Martins (RS), com várias reuniões presenciais ou por Skype, frequentemente nas noites e madrugadas. Redigimos juntamente com membros da SBDCV várias diretrizes assistenciais da área, todas publicadas na revista Arquivos de Neuro-Psiquiatria. Juntamente com a Presidente da Academia Brasileira de Neurologia, Elza Tosta, fomos várias vezes a Brasília no Ministério da Saúde, conseguindo finalmente aprovar as Portarias 664 e 665/2012, que normatizaram a criação e custeio pelo SUS das Unidades de AVC e do tratamento trombolítico com alteplase. Essa conquista foi uma imensa vitória para a SBDCV, que há 17 anos vinha solicitando ao Ministério a implementação desse tratamento de fase aguda do AVC. Hoje são mais de 60 Unidades de AVC no Brasil que realizam tratamento de reperfusão de fase aguda. Esses mesmos centros formaram a base do primeiro ensaio clínico multicêntrico na área de doenças cerebrovasculares no Brasil, o estudo RESILIENT, completado esse ano de 2019 e publicado em 2020. Foi incrível testemunhar o que um grupo de pessoas consegue conquistar quando unem forças em torno de um bem comum. Foi esse o meu sentimento, representando a UFBA como membro da SBDCV.

V - MÉTODOS

V.1 - População do estudo

Nossa coorte é composta por pacientes acima de 18 anos de idade, com insuficiência cardíaca e sem história prévia de acidente vascular cerebral. A insuficiência cardíaca foi definida de acordo com os critérios clínicos de Framingham, compostos por sinais (edema progressivo de membros inferiores e hepatomegalia não atribuíveis a outras doenças sistêmicas) e sintomas (dispnéia induzida por esforço e dispneia paroxística noturna) e classificados de acordo com as classes funcionais da New York Heart Association³⁸. Além disso, pacientes com doença de Chagas apresentavam achados típicos no ecocardiograma (anormalidades do movimento da parede inferior, aneurisma apical ou trombo) ou eletrocardiograma (ramo direito ou bloqueio atrioventricular), segundo o Consenso Brasileiro na Doença de Chagas³⁹. Incluímos pacientes com fibrilação atrial ou outras disritmias cardíacas em associação com a cardiomiopatia. A soropositividade para a doença de Chagas foi baseada em um teste ELISA, realizado em todos os pacientes envolvidos no estudo em um laboratório central do Serviço de Imunologia da UFBA. Os critérios de exclusão foram projetados para evitar a confusão dos biomarcadores pelas principais comorbidades médicas.

Critério de exclusão

1. Pacientes com história de malignidade não tratada (exceto câncer de pele local)
2. Acidente vascular cerebral isquêmico [determinado pelo Questionário de Verificação do Estado Livre de Acidente Vascular Cerebral (QVSFS)]^{40, 41}
3. Pacientes em diálise renal ou com disfunção hepática terminal
4. História de outras doenças neurodegenerativas (por exemplo, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica).
5. Incapacidade de obter consentimento informado do paciente ou parente mais próximo.

Os pacientes foram admitidos de forma consecutiva em duas clínicas de cardiomiopatia: a Universidade Federal da Bahia (UFBA) e a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A Clínica de Cardiomiopatia da UFBA acompanha mais de 500 pacientes com diversas causas de insuficiência cardíaca, e a doença de Chagas contribui para 52% dos casos. O

acidente vascular cerebral é um dos principais contribuintes para a morbidade a longo prazo, presente em 10% dos pacientes com cardiomiopatia. O Ambulatório é afiliado ao Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), uma unidade de internação multi-especialidade com 300 leitos. Na Universidade Federal de Minas Gerais, o Hospital Universitário é uma instalação de 500 leitos, com um prédio principal de 13 andares e 8 edifícios anexos menores. Pacientes chagásicos são atendidos no Hospital Bias Fortes, em um anexo de 6 andares dedicado ao atendimento ambulatorial, além das principais instalações do hospital.

V.2 - Coleta de dados

No dia da admissão, o prontuário médico do paciente foi revisado e um histórico foi obtido do paciente para registrar os seguintes dados:

Dados a serem utilizados em análises multivariadas:

- Idade, sexo, raça, nível mais alto de educação (um marcador de status socioeconômico)
- Doenças comórbidas, fatores de risco de AVC e fatores de estilo de vida (tabagismo, álcool, dieta e exercício)
- Medicamentos
- Etiologia da cardiomiopatia
- Fração de ejeção
- Terapia antitrombótica ou hipolipemiante
- Índice de massa corporal (calculado a partir do peso em kg / (altura em metros 2)

Em todos os pacientes, foram coletados dados ecocardiográficos da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, tamanho do átrio esquerdo, presença / ausência de trombo intracardíaco, patologia valvar e contraste espontâneo (ecocardiografia transesofágica (ETE), quando disponível). Além disso, colhemos dados referentes à etiologia da cardiomiopatia e à presença / ausência de arritmias associadas (incluindo fibrilação atrial).

Todas as informações clínicas foram registradas em formulário padronizado em português na plataforma eletrônica RedCap. O instrumento de coleta de dados foi administrado oralmente pela equipe do estudo e usado como uma ferramenta para construção de gráficos.

Avaliações:

Mini-Exame do Estado Mental (MEEM): O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é um método amplamente utilizado para avaliar o estado cognitivo. É um método breve e padronizado de detecção de disfunção cognitiva. Dados normativos baseados na idade e nível de escolaridade foram publicados na população brasileira.

Avaliação cognitiva: Uma série de testes cognitivos foi utilizada com base nos resultados preliminares mostrando comprometimento cognitivo em determinados domínios cognitivos na doença de Chagas. A Bateria Breve de Rastreio Cognitivo foi desenvolvida e validada em uma população brasileira e inclui o Teste do Desenho do Relógio, uma série de testes de memória visual imediata e tardia e um teste de fluência verbal (sequência animal em 1 minuto) (76, 77). O teste de span de dígitos (sequências direta e reversa) foi usado para avaliação de atenção e memória de trabalho. Todos os testes foram convertidos em escores-Z populacionais e agrupados em três domínios cognitivos: memória, função visoespacial e executiva.

Todos os pacientes foram acompanhados em consultas ambulatoriais a cada 3-6 meses, com complementação de dados faltantes por ligações telefônicas. As entrevistas de seguimento ocorreram em formulário padronizado, com ênfase nos principais desfechos clínicos do estudo (ocorrência de AVC ou óbito no seguimento). Aqueles pacientes vítimas de AVC no seguimento eram convocados para o Ambulatório de Doenças Cerebrovasculares para investigação apropriada do mecanismo e definição do tratamento de prevenção secundária. AVC no seguimento foi definido pela presença de um déficit neurológico focal de instalação aguda durando > 24 horas, confirmado por estudo apropriado de neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética do encéfalo).

V.3 - Ressonância magnética do encéfalo

Ressonância magnética foi realizada em dois aparelhos GE de 1,5 Tesla. Cortes axiais contíguos de 5 mm nas sequências T1, T2 e FLAIR foram obtidos em todos os pacientes. O software MRIcro foi usado para análises volumétricas. Os seguintes parâmetros foram obtidos:

- Volume craniano total

- Volume total do cérebro
- Volume de hiperintensidade da substância branca
- Número e localização de infartos territoriais
- Número e localização de infartos lacunares

As análises volumétricas cerebrais foram realizadas na sequência axial T1 por investigadores cegados para todos os dados clínicos, incluindo a presença ou não da doença de Chagas. A hiperintensidade da substância branca foi medida na sequência do FLAIR axial. Infartos territoriais e lacunares foram contados na sequência FLAIR. Para diferenciar entre hipertensão inespecífica em FLAIR e infarto cerebral, consideramos apenas um infarto silencioso quando a lesão era hiperintensa em T2 e FLAIR e hipointensa na sequência T1. Criamos um “training set” de imagens de 30 pacientes aleatórios da coorte, avaliados por um único investigador (JOF). Para garantir a qualidade e consistência das avaliações de neuroimagem dos demais investigadores, cada um avaliou o “training set” e só iniciava as avaliações dos demais exames de neuroimagem quando seu índice de correlação intraclassa era superior a 0,85 em todos os parâmetros.

Além disso, realizamos espectroscopia por ressonância magnética de voxel único no giro cingulado. Nessa sequência realizamos a mensuração dos níveis de N-acetilaspártato (NAA), colina (Cho), mioinositol (mI) e creatina (cr). Uma vez que essas medidas são sensíveis às configurações da máquina de ressonância magnética, usamos relações entre cada biomarcador e creatina (NAA / cr , Cho / cr e mI / cr) para garantir a comparabilidade entre os centros da UFBA e da UFMG.

V.4 - Estatística

A estatística descritiva foi expressa como média e desvio padrão para variáveis contínuas com distribuição normal e mediana e intervalo interquartil para variáveis contínuas com distribuição não-normal. Variáveis categóricas foram descritas pelo número absoluto e relativo (percentual).

Para os objetivos específicos 1 e 2, identificamos separadamente preditores de AVC e óbito usando a regressão de Cox de riscos competitivos. As variáveis com associação a AVC ou

óbito e p -valor $< 0,1$ eram incluídas no modelo multivariável de regressão de Cox de riscos competitivos. A variável “doença de Chagas” foi mantida no modelo para testar sua associação nos modelos multivariáveis. Em seguida construímos curvas de risco cumulativo de AVC ou óbito de pacientes chagásicos e não chagásicos.

Para os objetivos 3 e 4, usamos valores normativos de base populacional corrigidos para a idade para transformar a pontuação de cada escala em escores-Z. Em seguida definimos 3 domínios cognitivos baseados nos testes selecionados: domínio de memória (média do escore-Z da memória incidental, memória imediata, memória de evocação tardia e memória de reconhecimento da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo; e da fase de evocação tardia da figura de Rey); domínio de função executiva (média do escore-Z da nomeação de figuras da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo, número de animais em 1 minuto, sequência de Luria e span de dígitos ordem direta e inversa); e domínio de função visuoespacial (média do escore-Z do teste do desenho do relógio e da etapa de cópia da figura de Rey). Também construímos um escore cognitivo global baseado na média dos três domínios. Em seguida, montamos modelos de regressão linear considerando cada domínio cognitivo como variável dependente; e a doença de Chagas como variável independente principal a ser testada. Incluímos as seguintes variáveis confundidoras em um modelo de regressão linear, baseado naquelas que conhecidamente afetam a função cognitiva de adultos: idade, sexo, nível de escolaridade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (modelo 1). Em seguida, selecionamos variáveis no banco de dados com possível associação ao desfecho do domínio cognitivo específico ($p < 0,2$) em um modelo incluindo Chagas, idade e sexo para compor um modelo adicional ao modelo 1 (modelo 2).

Para o objetivo 5, primeiramente usamos modelos de regressão linear para selecionar potenciais mediadores entre as variáveis de neuroimagem que estivessem associadas com a doença de Chagas. Consideramos um potencial mediador entre aqueles associados à doença de Chagas com p -valor $< 0,2$. Em seguida, comparamos o efeito da doença de Chagas em cada domínio cognitivo (coeficiente beta) antes e depois do acréscimo do mediador usando *structural equation modeling*. Consideramos um mediador aquele com um efeito indireto significativo ($p < 0,05$) sobre o desfecho cognitivo. Todas as análises foram realizadas usando STATA versão 14.2, considerando $p < 0,05$ bicaudado como estatisticamente significativo.

VI - RESULTADOS

VI.1 - Objetivo 1

Determinar se a doença de Chagas é um fator de risco para AVCI e óbito, independente da disfunção miocárdica.

Foram recrutados 526 pacientes com insuficiência cardíaca do Ambulatório de Cardiomiopatias do HUPES admitidos entre 14/2/2003 e 18/11/2016, dos quais 427 (81,2%) foram acompanhados por no mínimo 6 meses (média 45 +/- 33 meses). A tabela comparativa dos pacientes com ou sem seguimento completo estão discriminadas na Tabela 1. Algumas características foram mais comuns nos pacientes com perda de seguimento ($P < 0,05$): sexo masculino, etiologia não chagásica da insuficiência cardíaca, cor da pele branca, diagnóstico de fibrilação atrial, maior nível educacional, maior diâmetro atrial e um maior acometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo (fração de ejeção).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos no Ambulatório de Cardiomiopatias do Hospital Universitário Professor Edgard Santos entre 14/2/2003 e 18/11/2016, considerando aqueles com seguimento ambulatorial após a admissão inicial ou sem seguimento ambulatorial. DP = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil; VE=ventrículo esquerdo.

Variável	Com seguimento (n=427)	Sem seguimento (n=99)	P-valor
Sexo feminino, n/N (%)	250/427 (58,5%)	44/99 (44,4%)	0,011
Etiologia chagásica, n/N (%)	230/406 (56,7%)	37/85 (43,5%)	0,027
Etiologia da cardiomiopatia	N=379	N=74	0,072
Chagásica	230 (60,7%)	37 (50,0%)	
Hipertensiva	51 (13,5%)	6 (8,1%)	
Isquêmica	33 (8,7%)	11 (14,9%)	
Idiopática	25 (6,6%)	9 (12,2%)	
Outras	40 (10,6%)	11 (14,9%)	
Idade em anos, média (DP)	54 (13)	55 (13)	0,291
Cor da pele, n/N (%)	N=404	N=91	0,008
Branca	37 (9,2%)	17 (18,7%)	
Negro/pardo	367 (90,8%)	73 (81,3%)	
Medicações, n/N (%)			
Aspirina	112/414 (27,1%)	26/91 (28,6%)	0,769
Estatina	111/414 (26,8%)	24/92 (26,1%)	0,887
Co-morbidades, n/N (%)			
Doença arterial coronariana	72/400 (18,0%)	20/90 (22,2%)	0,354
Diabetes	73/418 (17,5%)	16/91 (17,6%)	0,979
Hipertensão	262/415 (4,7%)	59/927 (15,6%)	0,857
Fibrilação atrial	15/316 (4,7%)	7/45 (15,6%)	0,005
Tabagismo, n/N (%)	N=363	N=89	0,733
Atual	14 (3,9%)	3 (3,4%)	
No passado	166 (45,7%)	37 (41,6%)	
Nunca	183 (50,4%)	49 (55,1%)	
Nível educacional, n/N (%)	N=406	N=93	0,004
Analfabeto	81 (20,0%)	13 (14,0%)	

Fundamental incompleto	219 (53,9%)	38 (40,9%)	
Fundamental completo	33 (8,1%)	12 (12,9%)	
Médio incompleto	26 (6,4%)	7 (7,5%)	
Médio completo	43 (10,6%)	19 (20,4%)	
Superior ou maior	4 (1,0%)	4 (4,3%)	
Ecocardiograma, média (IIQ) ou n/N (%)	N=372 46,0 (32,2 - 65,0)	N=55 35,1 (28,2 - 56,8)	0,005
Fração de ejeção do VE	46,4 (32,0 - 57,0)	53,0 (36,0 - 58,0)	0,075
Diâmetro sistólico do VE	61,0 (51,0 - 69,0)	65,0 (52,7 - 70,2)	0,114
Diâmetro diastólico do VE	40,0 (35,0 - 46,0)	45,0 (37,5 - 52,5)	0,005
Diâmetro atrial			
Eletrocardiograma, n/N (%)			
Bloqueio de ramo direito	88/310 (28,4%)	9/45 (20,0%)	0,691
Bloqueio de ramo esquerdo	54/307 (17,6%)	7/46 (15,2%)	0,238
Bloqueio átrio-ventricular	28/315 (8,9%)	5/46 (10,9%)	0,663

As principais características demográficas e clínicas estão apresentadas na Tabela 2, discriminando pacientes chagásicos e não chagásicos. Nessa coorte, os indivíduos chagásicos apresentam idade um pouco mais avançada em comparação com não chagásicos (56 vs 53 anos, $p=0,009$), eram mais frequentemente do sexo feminino e com nível educacional mais baixo. Em relação aos fatores de risco cerebrovasculares, apresentam uma menor proporção de fatores de risco cerebrovasculares como hipertensão, doença arterial coronariana e diabetes, embora só tenha atingido significância estatística para doença coronariana. Consequentemente, o uso de aspirina foi menos frequente no grupo chagásico. Em relação aos achados ecocardiográficos, o grupo chagásico apresentava menores índices de gravidade da cardiomiopatia (maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo e menor grau de dilatação das câmaras cardíacas). No eletrocardiograma, os pacientes chagásicos mais frequentemente apresentavam bloqueio do ramo direito e menos frequentemente bloqueio do ramo esquerdo em comparação com pacientes não chagásicos.

Tabela 2: Características clínicas e demográficas de pacientes com insuficiência cardíaca admitidos no Ambulatório de Cardiomiopatias do Hospital Universitário Professor Edgard Santos entre 14/2/2003 e 18/11/2016, considerando pacientes chagásicos e não chagásicos. DP = desvio padrão; VE=ventrículo esquerdo.

Variável	Com doença de Chagas (n=230)	Sem doença de Chagas (n=176)	P-valor
Sexo feminino, n/N (%)	150/230 (65,2%)	87/176 (49,4%)	0,001
Idade em anos, média ± DP	56,0 (50,0-61,0)	53,0 (41,0-62,0)	0,009
Cor da pele, n/N (%)	N=215	N=172	0,159
Branca	16 (7,4%)	20 (11,6%)	
Negro/pardo	199 (92,6%)	152 (88,4%)	
Medicações, n/N (%)			
Aspirina	49/224 (21,9%)	58/173 (33,5%)	0,009
Estatina	62/225 (27,6%)	45/172 (26,2%)	0,757
Co-morbidades, n/N (%)			
Doença arterial coronariana	23/214 (10,7%)	46/169 (27,2%)	<0,001
Diabetes	35/226 (15,5%)	36/175 (20,6%)	0,186
Hipertensão	135/224 (60,3%)	117/175 (66,9%)	0,176
Fibrilação atrial	12 (6,5%)	3 (2,5%)	0,114
Tabagismo, n/N (%)	N=197	N=152	0,174
Atual	4 (2,0%)	8 (5,3%)	
No passado	87 (44,2%)	72 (47,4%)	
Nunca	106 (53,8%)	72 (47,4%)	
Nível educacional, n/N (%)	N=222	N=168	<0,001
Analfabeto	55 (24,8%)	23 (13,7%)	
Fundamental incompleto	127 (57,2%)	80 (47,6%)	
Fundamental completo	12 (5,4%)	20 (11,9%)	
Médio incompleto	10 (4,5%)	16 (9,5%)	
Médio completo	16 (7,2%)	27 (16,1%)	
Superior ou maior	2 (0,9%)	2 (1,2%)	
Ecocardiograma, mediana (IIQ) ou n/N (%)			
Fração de ejeção VE em %	59,0 (38,8 - 69,0)	37,3(28,6 - 46,9)	<0,001

Diâmetro atrial em mm	38,0 (34,0 - 43,0)	44,0(38,0 - 49,0)	<0,001
Diâmetro sistólico VE em mm	54,0 (48,0 - 64,0)	67,0(59,2 - 73,0)	<0,001
Diâmetro diastólico VE em mm	37,0 (30,0 - 50,7)	54,0(46,0 - 60,0)	<0,001
Aneurisma apical, n/N (%)	5/200 (2,5%)	2/154 (1,3%)	0,421
Eletrcardiograma, n/N (%)			
Bloqueio de ramo direito	73/181 (40,3%)	39/119 (32,8%)	<0,001
Bloqueio de ramo esquerdo	12/177 (6,8%)	15/118 (12,7%)	<0,001
Bloqueio átrio-ventricular	20/182 (11,0%)	7/121 (5,8%)	0,119

Os pacientes foram acompanhados em média por 45 +/- 33 meses, sem diferença significativa entre chagásicos e não chagásicos (49 +/- 33 vs 42 +/-34 meses, respectivamente, P=0,059). Nesse período ocorreram 71 (16,6%) óbitos e 23 (5,4%) casos de AVC, todos do subtipo isquêmico. A incidência de AVC foi de 2,09 casos por 100 pacientes-ano em chagásicos e 1,29 casos por 100 pacientes-ano em não chagásicos. A taxa de óbito foi de 7,37 casos por 100 pacientes-ano em chagásicos e 6,50 casos por 100 pacientes-ano em não chagásicos.

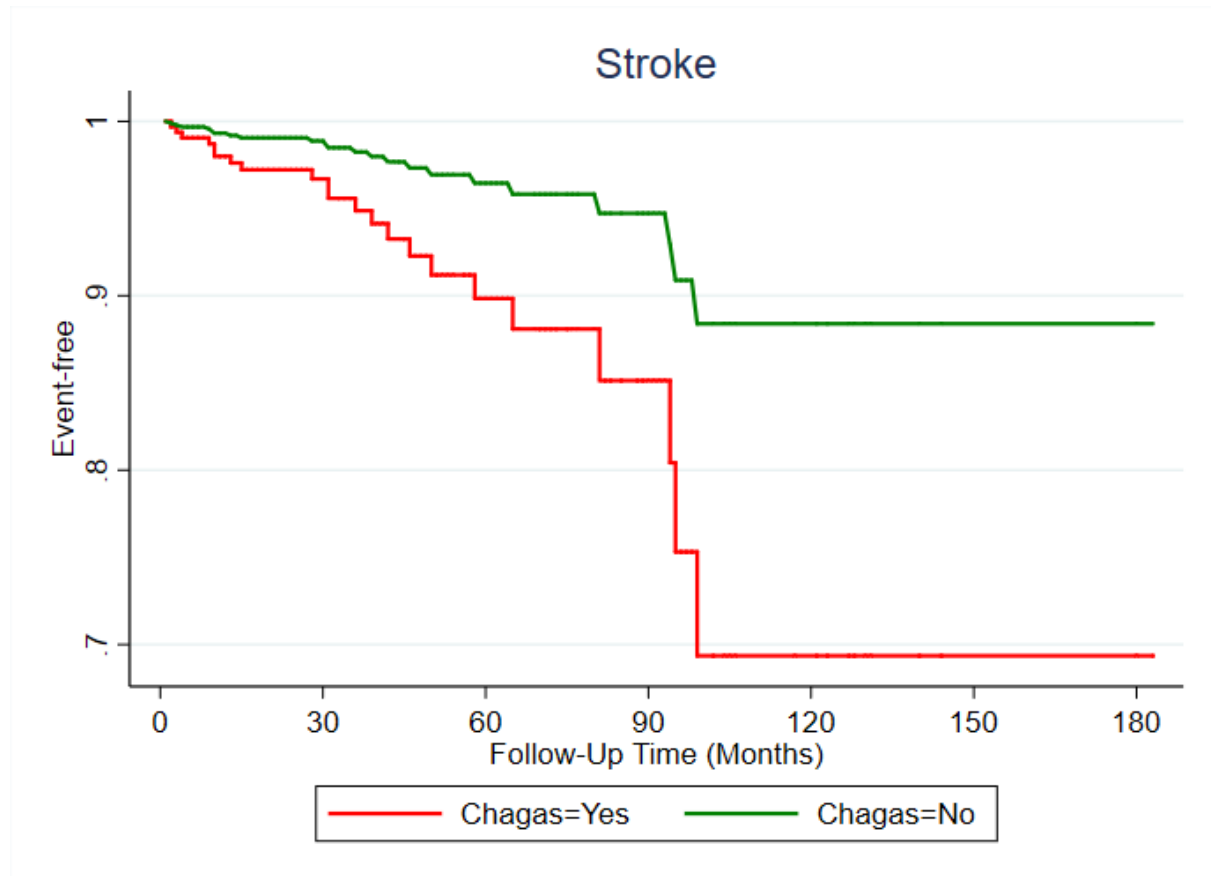
Na Tabela 3 mostramos os resultados da análise univariada com as variáveis associadas a AVC. As seguintes variáveis apresentaram uma possível associação univariada com AVC ($p<0,1$) e foram incluídas no modelo multivariado: uso de estatina, uso de aspirina, tabagismo, menor nível educacional e menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Acrescentamos ainda fibrilação atrial, sexo e raça por serem preditoras de perda de seguimento e idade como confundidor conhecido na literatura.

Tabela 3: Análise univariada (não ajustada) e multivariada (ajustada) por regressão de Cox mostrando preditores de acidente vascular cerebral em 427 pacientes com insuficiência cardíaca. BAV=bloqueio atrioventricular; IC= intervalo de confiança; NYHA=New York Heart Association; RR=risco relativo; VE=ventrículo esquerdo.

Variável	RR não-ajustado	IC 95%	RR ajustado	IC 95%	P-valor
Sexo masculino	0,869	0,376-2,009	0,840	0,345-2,046	0,701
Idade	1,008	0,975-1,041	0,994	0,962-1,026	0,703
Doença de Chagas	1,650	0,690-3,945	2,970	1,116-7,903	0,029
Classe funcional (NYHA)					
REF	REF	—			
I	0,51	0,18-1,42			
II	1,31	0,40-4,30			
III	2,19	0,47-10,19			
IV					
Aspirina	2,485	1,038-5,447	2,086	0,824-5,284	0,121
Comorbidades					
Doença coronariana	1,233	0,485-3,130			
Diabetes	1,571	0,619-3,988			
Hipertensão	1,001	0,411-2,438			
Dislipidemia	2,880	1,210-6,856	3,474	1,237-9,758	0,018
Nível educacional	0,869	0,610-1,239			
Ecocardiograma					
Fração de ejeção do VE	0,977	0,847-1,001	0,957	0,928-0,986	0,005
Diâmetro sistólico VE	1,008	0,959-1,064			
Diâmetro diastólico VE	0,999	0,972-1,047			
Diâmetro atrial	1,006	0,982-1,046			
Eletrocardiograma					
Fibrilação atrial	4,022	0,981-16,234			
Bloqueio ramo esquerdo	1,406	0,522-5,015			
	1,677	0,772-5,069			
Bloqueio ramo direito	3,425	1,201-11,087			
BAV					

O modelo final multivariado testando a associação entre doença de Chagas e risco de AVC encontra-se também na Tabela 3. A doença de Chagas manteve uma associação significativa com uma maior incidência de AVC (risco relativo – RR - 2,97, intervalo de confiança – IC – 95% 1,12 – 7,90, $p=0,029$). A Figura 1 ilustra a curva de Kaplan Meier confirmando visualmente a associação entre doença de Chagas e AVC.

Figura 1: Curva de Kaplan Meier mostrando o tempo até ocorrência de acidente vascular cerebral isquêmico, ajustado por idade, sexo, dislipidemia, uso de ácido acetilsalicílico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.



As seguintes variáveis apresentaram uma possível associação univariada com óbito ($p < 0,1$) e foram incluídas no modelo multivariado: idade, sexo masculino e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Na análise multivariável, a doença de Chagas não diferiu na taxa de óbito em relação aos pacientes não chagásicos (RR 1,25, IC 95% 0,72 – 2,17, $p = 0,439$).

VI.2 - Objetivo 2

Identificar os fatores preditores de AVCI e óbito em pacientes com doença de Chagas, em comparação com indivíduos sem doença de Chagas.

Nesta mesma coorte caracterizada no objetivo 1, estudamos os fatores preditivos de AVC e óbito em 427 pacientes com insuficiência cardíaca. Além da doença de Chagas, foram preditores de AVC na análise multivariada a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (RR=0,96 para cada aumento de 1%; IC 95%=0,93 – 0,99; $p = 0,005$) e a presença de dislipidemia (RR=3,47; IC 95%=1,24 – 9,76; $p = 0,018$). Os fatores preditivos de óbito na

análise multivariada foram sexo masculino (RR=1,90; IC 95%=1,07 – 3,41; p=0,030), idade (RR=1,04 para cada aumento de um ano; IC 95%=1,01 – 1,06; p=0,003) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (RR=0,97 para cada aumento de 1%; IC 95%=0,94 – 0,99; p=0,004).

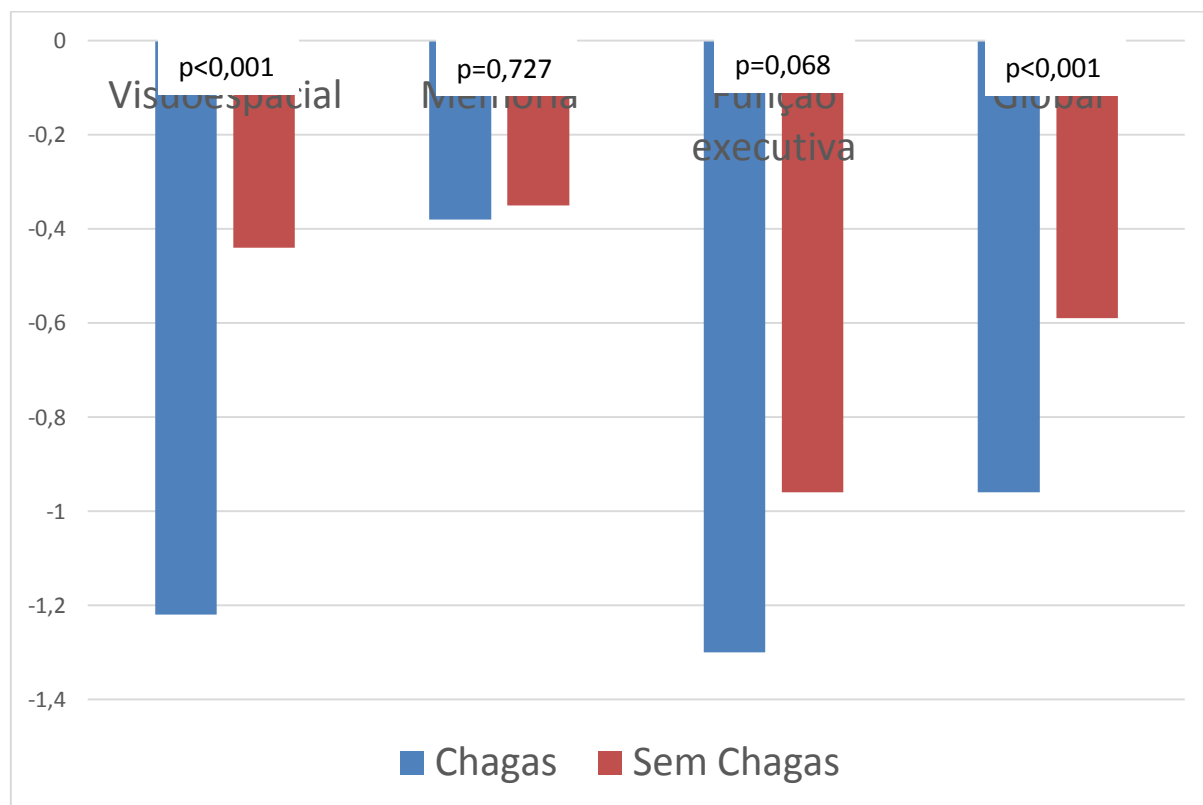
VI.3 - Objetivo 3

Determinar se a doença de Chagas está associada à ocorrência de disfunção cognitiva.

Para esse objetivo, estudamos uma coorte de 489 pacientes portadores de insuficiência cardíaca, idade média 55 +/- 13 anos, sendo 228 (48%) chagásicos. De forma semelhante às amostras apresentadas nos objetivos 1 e 2, indivíduos chagásicos eram mais jovens, apresentavam gravidade menor de disfunção sistólica cardíaca e menor grau de dilatação das câmaras cardíacas. Doença coronariana também era mais frequente entre indivíduos não chagásicos em comparação aos chagásicos. O nível educacional era menor entre indivíduos chagásicos, enquanto o nível socioeconômico foi semelhante em ambos os grupos (número de pessoas/quarto mediano = 1,5, intervalo interquartil 1-2 para chagásicos e não chagásicos, p=0,545).

O desempenho cognitivo global e em cada domínio cognitivo em indivíduos chagásicos e não chagásicos é apresentado na Figura 2. Indivíduos chagásicos apresentaram um pior desempenho cognitivo global em comparação a indivíduos não chagásicos [(escore Z mediano -0,78 (IIQ -1,48 a -0,12) vs -0,47 (IIQ -1,16 a 0,09), p<0,001], às custas dos domínios víspuoespacial e de função executiva, mas não no domínio de memória.

Figura 2: Desempenho cognitivo de pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica (escore-Z da cognição global e domínios visuoespacial, memória e função executiva).



Em seguida comparamos o desempenho cognitivo de chagásicos e não chagásicos ajustando para os confundidores de disfunção cognitiva (idade, sexo, nível educacional, nível socioeconômico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo) – Tabela 4. Nessa análise, confirmamos que indivíduos chagásicos apresentam pior desempenho cognitivo global, cerca de meio desvio-padrão abaixo de indivíduos não chagásicos, à custa de um pior desempenho nos domínios visuoespacial e função executiva.

Tabela 4: Efeito da doença de Chagas no escore-Z da cognição global e em cada domínio cognitivo, ajustado para idade, sexo, nível educacional, nível socioeconômico (número de pessoas/quarto) e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Domínio cognitivo	Efeito sobre o escore-Z	Intervalo de confiança 95%	P-valor
Global	-0,42	-0,69 a -0,15	0,003
Vísuoespacial	-0,70	-1,12 a -0,29	0,001
Função executiva	-0,51	-0,98 a -0,04	0,035
Memória	-0,09	-0,35 a 0,17	0,497

VI.4 - Objetivo 4

Descrever quais domínios cognitivos estão mais afetados na doença de Chagas.

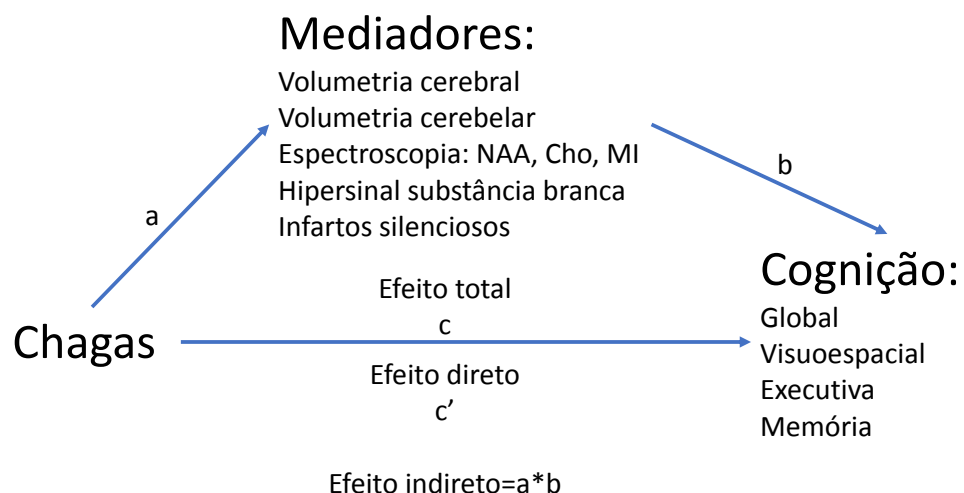
Em indivíduos chagásicos comparados à população geral, há disfunção cognitiva em todos os domínios, sendo em média 0,99 desvios-padrão a menos para a cognição global (IC 95% = 0,78 a 1,15), 1,22 para o domínio visuoespacial (IC 95% = 0,97 a 1,48), 0,37 para memória (IC 95% = 0,20 a 0,55) e 1,31 para função executiva (IC 95% = 0,99 a 1,64) – Figura 2. Como descrito na Tabela 4, em comparação com indivíduos não chagásicos, indivíduos chagásicos apresentam pior desempenho cognitivo apenas nos domínios visuoespacial e de função executiva, independente de idade, nível educacional/socioeconômico, sexo ou grau de disfunção cardíaca.

IV.5 - Objetivo 5

Identificar qual o mecanismo principal mediador de disfunção cognitiva na doença de Chagas em pacientes sem histórico de AVCI.

Nessa etapa do estudo, avaliamos as vias de associação a, b, c, c' e a*b detalhadas na Figura 3 abaixo:

Figura 3: Vias de associação da análise de mediação.



Nesse modelo, testamos sequencialmente a associação entre a doença de Chagas e a disfunção cognitiva (efeito total, ou via de associação c); a associação entre a doença de Chagas e cada um dos potenciais mediadores (via de associação a); e a associação entre cada um dos mediadores e o desfecho cognitivo (via de associação b). Finalmente, calculamos o efeito indireto da doença de Chagas através do mediador ($a*b$) e o efeito direto da doença de Chagas sobre o desfecho cognitivo ($c' = c - a*b$). Todos os testes foram ajustados para idade, sexo, nível de escolaridade, nível socioeconômico e fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

Das associações pareadas (a , b e c), a via c já foi descrita no Objetivo 3 e mostrou uma associação significativa entre a doença de Chagas e a cognição global, além dos domínios víspuoespacial e de função executiva. Portanto, prosseguimos com as demais vias de associação (a , b e $a*b$). A associação entre a doença de Chagas e os potenciais mediadores são mostrados nas Tabela 5 e 6. Na análise univariada, pacientes com doença de Chagas apresentaram menor volume cerebral, menor volume de lesão de substância branca, menor concentração de colina/creatina e menor concentração de mioinositol/creatina (Tabela 5). No entanto, na análise multivariada com imputação múltipla, só permaneceram associados à doença de Chagas o volume de lesão de substância branca e a concentração mioinositol/creatina (Tabela 6).

Tabela 5: Comparação univariada de potenciais mediadores entre pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica. Cho=colina; cr=creatina; DP=desvio-padrão; IIQ=intervalo interquartil; MI=mioinositol; NAA=N-acetil aspartato.

Variável	Chagas (n=125)	Sem Chagas (n=128)	P-valor
Volume cerebral em ml, média (DP)	966 (106)	1013 (120)	0,003
Volume cerebelar em ml, média (DP)	129 (15)	132 (17)	0,144
Volume de lesão de substância branca em ml, mediana (IIQ)	2,8 (1,1 – 5,7)	3,8 (1,7 – 9,8)	0,021
Relação NAA/cr, média (DP)	1,76 (0,33)	1,79 (0,19)	0,426
Relação Cho/cr, média (DP)	0,54 (0,11)	0,58 (0,09)	0,007
Relação MI/cr, média (DP)	0,55 (0,15)	0,59 (0,13)	0,018
Número de infartos lacunares, mediana (IIQ)	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0,072
Nenhum, n/N (%)	101/122 (83)	80/109 (73)	0,202
1, n/N (%)	16/122 (13)	21/109 (19)	
≥2, n/N (%)	5/122 (4)	8/109 (7)	
Número de infartos territoriais, mediana (IIQ)	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,998
Nenhum, n/N (%)	112/122 (92)	100/109 (92)	0,622
1, n/N (%)	9/122 (7)	9/109 (8)	
≥2, n/N (%)	1/122 (1)	0/109 (0)	

Tabela 6: Efeito ajustado da doença de Chagas (variável independente) nos potenciais mediadores de disfunção cognitiva em pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica e não chagásica (n=489). Demais variáveis independentes tiveram valores faltantes imputados (idade, sexo, nível educacional, nível socioeconômico, fração de ejeção do ventrículo esquerdo) (via de associação α , Figura 3). Cho=colina; cr=creatina; DP=desvio-padrão; IC=intervalo de confiança; IIQ=intervalo interquartil; MI=mioinositol; NAA=N-acetil aspartato.

Variável dependente	Efeito	IC 95%	P-valor
Volume cerebral em ml	-25	-59 a 8	0,129
Volume cerebelar em ml	-2	-7 a 8	0,564
Volume de lesão de substância branca em ml	-3,5	-6,0 a -1,0	0,010
Relação NAA/cr	-0,02	-0,10 a 0,07	0,686
Relação Cho/cr	-0,03	-0,05 a 0,00	0,061
Relação MI/cr	-0,06	-0,09 a -0,03	0,001
Número de infartos lacunares	-0,2	-0,4 a 0,0	0,087
Número de infartos territoriais	0,1	-0,2 a 0,3	0,239

Na última etapa do modelo de mediação, testamos a significância do efeito indireto do mediador sobre a cognição global, além de separadamente os domínios de função visuoespacial e função executiva (Tabelas 7, 8 e 9). Não testamos o efeito sobre o domínio de memória, pois o efeito total da doença de Chagas sobre esse domínio não foi significativo.

Nessas análises, houve um efeito direto da doença de Chagas sobre a cognição global e domínios de função visuoespacial e executiva que era independente dos mediadores testados (efeito direto da doença de Chagas sempre se manteve significativo). Para o efeito da doença de Chagas na cognição global (Tabela 7), foram mediadores significativos ($p < 0,05$): volume cerebral (13,5% do efeito), volume cerebelar (5,8% do efeito), NAA/cr (5,0% do efeito) e Cho/cr (6,7% do efeito). Para o efeito da doença de Chagas sobre o domínio visuoespacial (Tabela 8), o único mediador significativo foi o volume cerebral (6,6% do efeito, $p = 0,012$). Finalmente, para o efeito da doença de Chagas sobre o domínio de função executiva (Tabela 9), foram mediadores significativos ($p < 0,05$): volume cerebral (20,5% do efeito), volume cerebelar (11,0% do efeito), NAA/cr (8,3% do efeito) e Cho/cr (17,0% do efeito).

Tabela 7: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição global. O efeito da doença de Chagas é separado no seu efeito direto (c' no gráfico da Figura 3) e o efeito mediado (a*b, efeito indireto). A proporção do efeito mediado foi calculado pela proporção do efeito indireto (a*b) sobre o efeito total (efeito direto + efeito indireto). NS=não significativa.

Mediador	Efeito direto (c'); IC 95%; p-valor	Efeito indireto (a*b); IC 95%; p- valor	Proporção do efeito mediado [(a*b)/(a*b + c')]
Volume cerebral	-0,32; -0,44 a - 0,21; <0,001	-0,05; -0,08 a -0,02; <0,001	13,5%
Volume cerebelar	-0,35; -0,47 a - 0,23; <0,001	-0,02; -0,04 a -0,01; 0,012	5,8%
Volume de lesão de substância branca	-0,39; -0,50 a - 0,27; <0,001	0,02; -0,01 a 0,04; 0,144	NS
NAA/cr	-0,36; -0,47 a - 0,24; <0,001	-0,02; -0,03 a -0,01; 0,024	5,0%
Cho/cr	-0,35; -0,47 a - 0,24; <0,001	-0,03; -0,05 a -0,01; 0,011	6,7%
mI/cr	-0,38; -0,49 a - 0,26; <0,001	0,00; -0,02 a 0,02; 0,781	NS
Infartos lacunares	-0,37; -0,49 a - 0,25; <0,001	0,01; 0,00-0,03; 0,135	NS
Infartos territoriais	-0,36; -0,47 a - 0,24; <0,001	0,00; 0,00-0,00; 0,867	NS

Tabela 8: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição no domínio visuoespacial. O efeito da doença de Chagas é separado no seu efeito direto (c' no gráfico da Figura 3) e o efeito mediado (a*b, efeito indireto). A proporção do efeito mediado foi calculado pela proporção do efeito indireto (a*b) sobre o efeito total (efeito direto + efeito indireto). NS=não significante.

Mediador	Efeito direto (c'); IC 95%; p-valor	Efeito indireto (a*b); IC 95%; p- valor	Proporção do efeito mediado [(a*b)/(a*b + c')]
Volume cerebral	-0,71; -0,87 a - 0,55; < 0,001	-0,05; -0,09 a -0,01; 0,012	6,6%
Volume cerebelar	-0,75; -0,91 a - 0,59; <0,001	-0,01; -0,03 a 0,01; 0,327	NS
Volume de lesão de substância branca	-0,74; -0,91 a - 0,57; <0,001	-0,01; -0,04 a 0,02; 0,504	NS
NAA/cr	-0,72; -0,89 a - 0,56; <0,001	-0,01; -0,02 a 0,00; 0,061	NS
Cho/cr	-0,77; -0,93 a - 0,60; <0,001	0,02; 0,00 a 0,05; 0,097	NS
mI/cr	-0,79; -0,95 a - 0,62; <0,001	0,04; 0,01 a 0,07; 0,005	NS
Infartos lacunares	-0,74; -0,90 a - 0,57; <0,001	0,00; -0,02 a 0,03; 0,745	NS
Infartos territoriais	-0,73; -0,90 a - 0,57; <0,001	0,00; -0,01 a 0,01; 0,928	NS

Tabela 9: Efeito da doença de Chagas (variável preditora) sobre a cognição no domínio de função executiva. O efeito da doença de Chagas é separado no seu efeito direto (c' no gráfico da Figura 3) e o efeito mediado (a*b, efeito indireto). A proporção do efeito mediado foi calculado pela proporção do efeito indireto (a*b) sobre o efeito total (efeito direto + efeito indireto). NS=não significante.

Mediador	Efeito direto (c'); IC 95%; p-valor	Efeito indireto (a*b); IC 95%; p-valor	Proporção do efeito mediado [(a*b)/(a*b + c')]
Volume cerebral	-0,26; -0,47 a -0,05; 0,015	-0,07; -0,12 a -0,02; 0,008	20,5%
Volume cerebelar	-0,29; -0,50 a -0,08; 0,006	-0,04; -0,07 a -0,01; 0,018	11,0%
Volume de lesão de substância branca	-0,37; -0,58 a -0,16; <0,001	0,04; 0,00 a 0,08; 0,042	NS
NAA/cr	-0,32; -0,52 a -0,12; 0,002	-0,03; -0,05 a -0,01; 0,028	8,3%
Cho/cr	-0,29; -0,50 a -0,09; 0,005	-0,06; -0,10 a -0,02; 0,001	17,0%
mI/cr	-0,34; -0,55 a -0,13; 0,001	-0,01; -0,05 a 0,02; 0,428	NS
Infartos lacunares	-0,34; -0,55 a -0,14; 0,001	0,03; 0,00 a 0,06; 0,084	NS
Infartos territoriais	-0,32; -0,52 a -0,11; 0,002	0,00; 0,00 a 0,00; 0,927	NS

As Figuras 4, 5 e 6 mostram exemplos de ressonância magnética do encéfalo de pacientes chagásicos e não chagásicos, todos com volume cerebral e cerebelar menor no paciente chagásico, sem diferença na contagem de infartos ou volume de lesão de substância branca. A Figura 4 compara uma paciente chagásica com uma paciente com cardiopatia isquêmica de mesma idade e função miocárdica. A paciente chagásica apresenta pior desempenho cognitivo em todos os domínios. A Figura 5 compara uma paciente chagásica com uma paciente com cardiopatia isquêmica 7 anos mais velha, ambas com função sistólica cardíaca normal. A paciente chagásica apresenta pior desempenho cognitivo nos domínios de memória e função executiva e melhor desempenho no domínio visuoespacial. A Figura 6 compara uma paciente chagásica com uma paciente com cardiomiopatia dilatada idiopática quatro

anos mais velha, sendo a paciente chagásica sem disfunção sistólica e a não chagásica com disfunção sistólica cardíaca grave. Apesar disso, o desempenho cognitivo global é pior na paciente chagásica, às custas do domínio víspuoespacial.

Figura 4: Ressonância magnética do encéfalo, sequências T1 axial ao nível do cerebello (imagens A e D); T1 axial ao nível do centro semioval (imagens B e E); e FLAIR ao nível do centro semioval (imagens C e F). Imagens A, B e C: paciente chagásica, sexo feminino, 65 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 51%, volume cerebral 654ml, volume cerebello 93ml, volume de lesão de substância branca 6,7ml, 2 infartos lacunares, escore-Z víspuoespacial -2,47, memória -1,08, função executiva -1,44, cognição global -1,66. Imagens D, E e F: paciente com cardiomiopatia isquêmica, sexo feminino, 65 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 47%, volume cerebral 991ml, volume cerebello 123ml, volume de lesão de substância branca 9,8ml, 2 infartos lacunares, escore-Z víspuoespacial -1,62, memória 0,59, função executiva -1,10, cognição global -0,71.

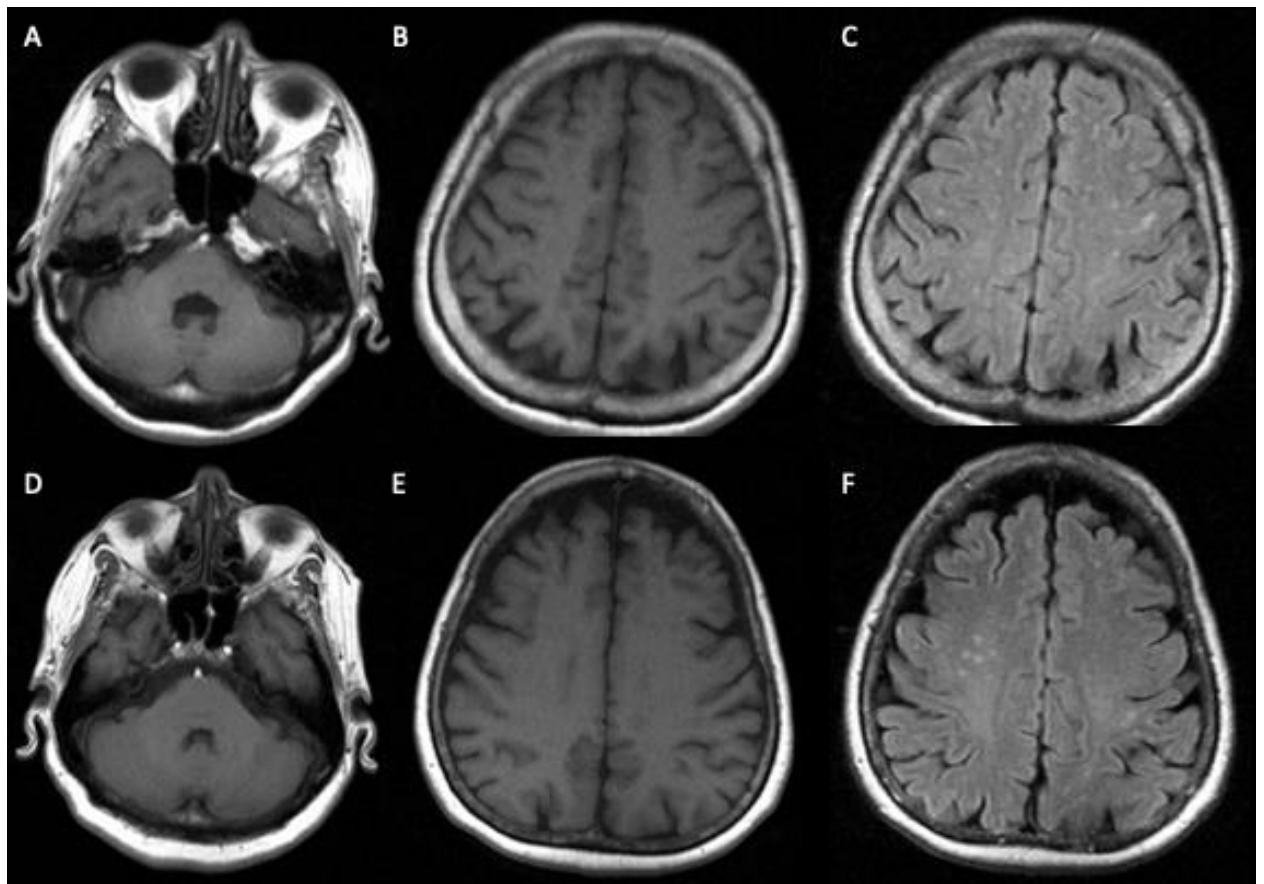


Figura 5: Ressonância magnética do encéfalo, sequências T1 axial ao nível do cerebelo (imagens A e D); T1 axial ao nível da alta convexidade frontoparietal (imagens B e E); e FLAIR ao nível da alta convexidade fronto-parietal (imagens C e F). Imagens A, B e C: paciente chagásica, sexo feminino, 66 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 62%, volume cerebral 670ml, volume cerebelar 104ml, volume de lesão de substância branca 0,5ml, sem infartos cerebrais, escore-Z visuoespacial -0,78, memória -0,94, função executiva -1,95, cognição global -1,22. Imagens D, E e F: paciente com cardiopatia isquêmica, 73 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 81%, volume cerebral 1034ml, volume cerebelar 133ml, volume de lesão de substância branca 3,5ml, sem infartos, escore-Z visuoespacial -1,96, memória -0,39, função executiva -1,66, cognição global -1,34.

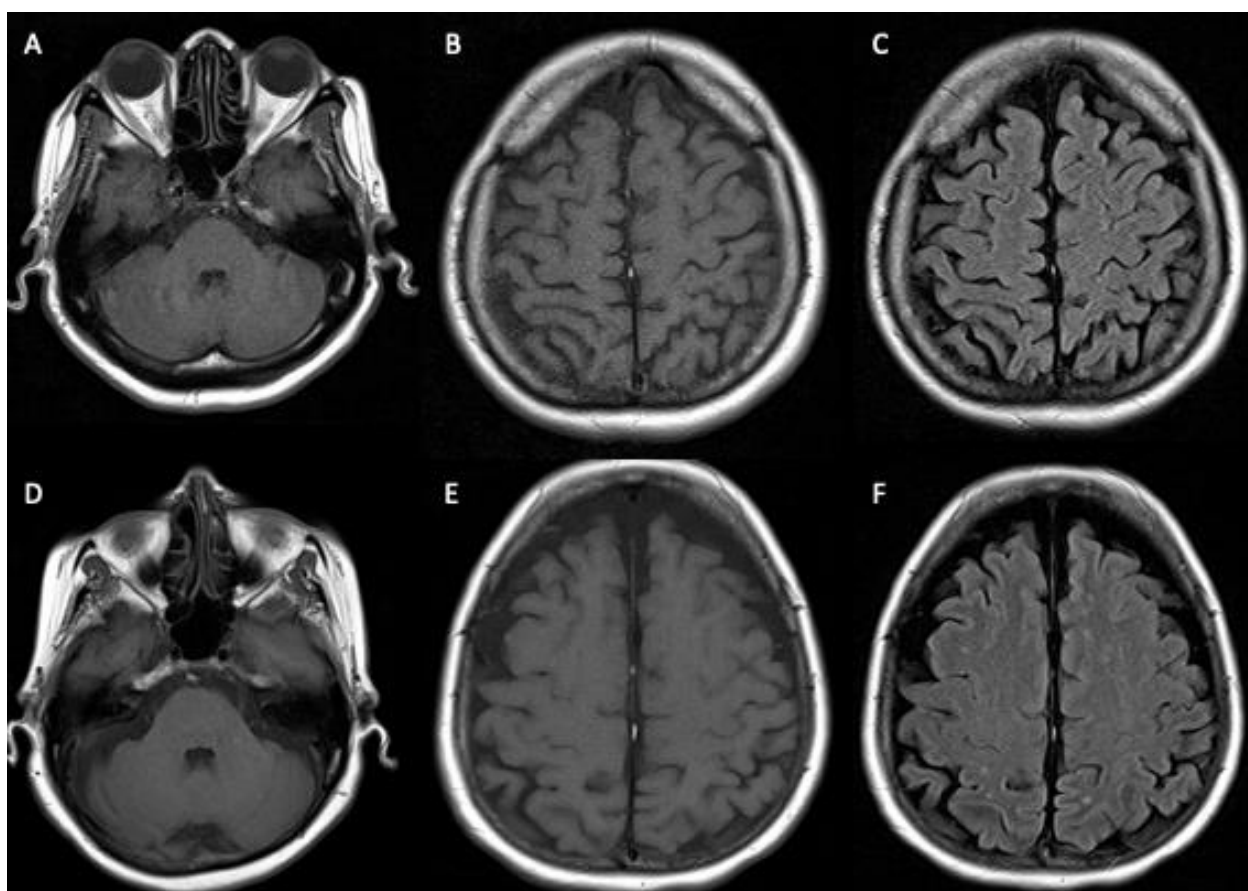
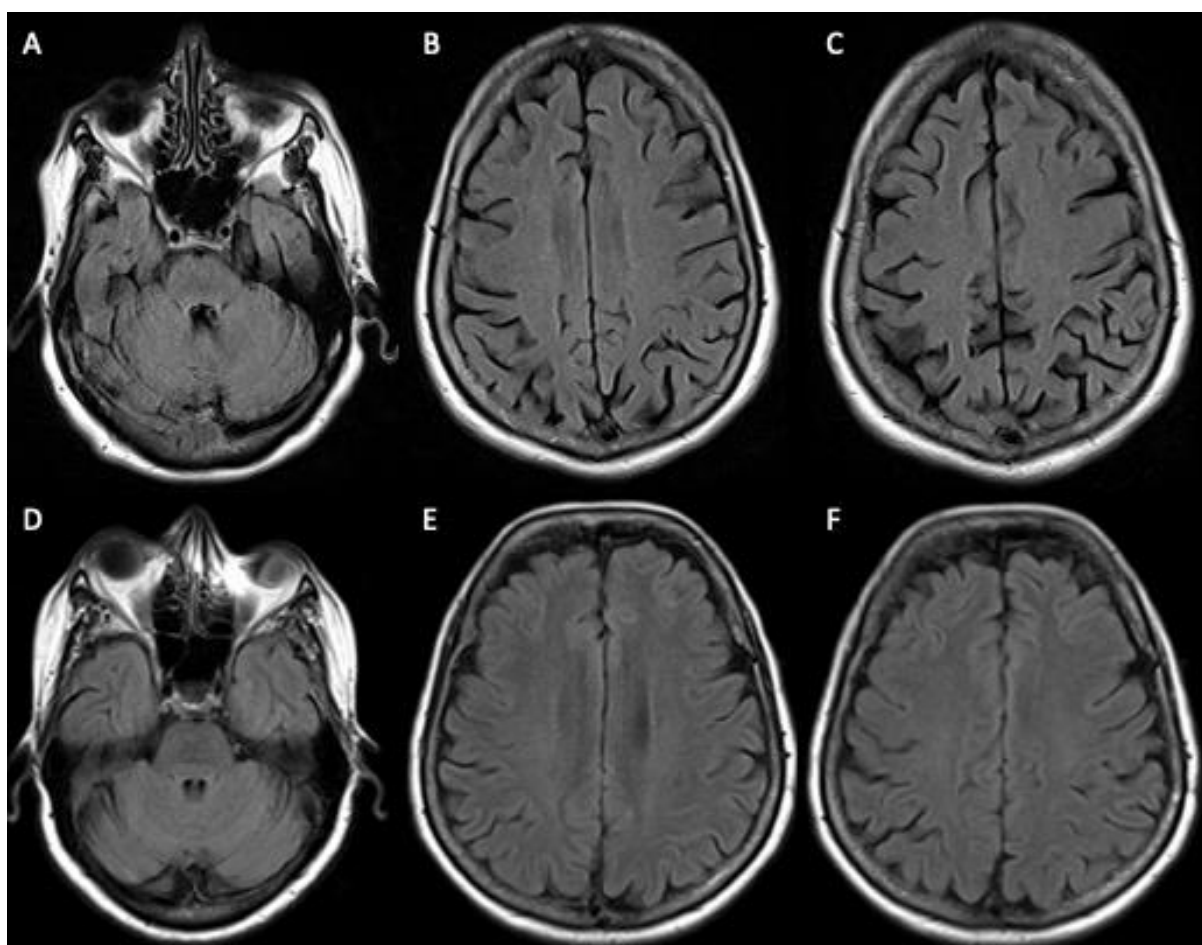


Figura 6: Ressonância magnética do encéfalo, sequência FLAIR axial ao nível do cerebelo (imagens A e D); nível do centro semioval (imagens B e E); e no nível da alta convexidade fronto-parietal (imagens C e F). Imagens A, B e C: paciente chagásica, sexo feminino, 75 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 77%, volume cerebral 741ml, volume cerebelar 124ml, volume de lesão de substância branca 2,0ml, sem infartos cerebrais, escore-Z visuoespacial 1,1, memória -0,91, função executiva -0,51, cognição global -0,11. Imagens D, E e F: paciente com cardiomiopatia dilatada idiopática, 79 anos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo 33%, volume cerebral 1270ml, cerebelar 167ml, volume de lesão de substância branca 0,9ml, sem infartos, escore-Z visuoespacial 1,79, memória -0,60, função executiva -0,68, cognição global 0,17.



VII - DISCUSSÃO

Quando iniciamos esta linha de pesquisa, o conceito vigente era de que a doença de Chagas só afetava o cérebro de forma indireta, ou seja, mediada pelo acometimento cardíaco. Esse conceito era baseado nas seguintes evidências: em estudos anatomopatológicos, o principal achado histológico era de congestão passiva e lesão neuronal isquêmica, sendo o achado de vasculite ou encefalite raro; em estudos comparando pacientes que faleceram com cardiomiopatia chagásica, embolia cerebral e sistêmica era mais frequentemente encontrada naqueles pacientes com trombo intracavitário cardíaco; e não havia evidência de parasitos no encéfalo na forma crônica da doença de Chagas. Na presente tese, apresentamos uma série de evidências que se contrapõem a esses conceitos.

No objetivo 1, confirmamos os achados do nosso⁶ e outros grupos^{5, 7} de que a doença de Chagas está associada à ocorrência de AVC independente da gravidade da cardiomiopatia. O motivo dessa associação não é conhecido, mas possivelmente está associado ao processo inflamatório crônico encontrado na doença de Chagas. De forma semelhante, outras doenças inflamatórias/infecciosas crônicas aumentam o risco de AVC, como a infecção por *Chlamydia sp*, *Helicobacter sp* e sífilis^{21, 22}. No entanto, não podemos afastar a hipótese de um acometimento cardíaco mais sutil aumentando o risco de AVC, independente do grau de disfunção sistólica detectada no ecocardiograma ou arritmia detectada no eletrocardiograma. Em um estudo do nosso grupo em 66 pacientes com AVC embólico de origem indeterminada (portanto com ecocardiograma normal), 26% desses indivíduos apresentavam achados na ressonância magnética cardíaca como aneurisma apical, trombo ou fibrose⁴². Outros estudos têm documentado fibrilação atrial paroxística em até 30% dos casos de AVC criptogênico quando avaliados por monitorização prolongada de ritmo cardíaco, apesar do eletrocardiograma e Holter 24 horas inicial normais^{43, 44}.

Outro achado importante do objetivo 1 foi a estimativa precisa da incidência de AVC isquêmico nesta coorte de pacientes com insuficiência cardíaca. Em uma revisão sistemática com metanálise⁴⁵, apenas 8 estudos foram identificados avaliando a presença de AVC em indivíduos com doença de Chagas em comparação com um grupo controle, mas apenas um desses estudos foi uma coorte prospectiva²⁹. Nesse estudo de coorte de base populacional, a estimativa de morte por AVC foi de 0,46 por 100 pessoas-ano, mas os autores não coletaram

informações sobre incidência de AVC²⁹. O único estudo adicional prospectivo estimou a incidência de AVC em chagásicos com disfunção sistólica cardíaca em 1,22 por 100 pacientes-ano; e entre 2,14 a 4,40 por 100 pacientes-ano quando um ou mais fatores adicionais estavam presentes (aneurisma apical, alteração de repolarização ventricular ou idade > 48 anos)⁴⁶. Na nossa coorte, a incidência de AVC em chagásicos foi de 2,09 casos por 100 pacientes-ano, em sua maioria com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, confirmando a estimativa de Sousa et al⁴⁶.

No objetivo 2, nossos achados confirmaram dados da literatura sobre fatores preditivos de AVC e óbito nos pacientes portadores de insuficiência cardíaca. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi o único fator de risco independente para ambos os desfechos de AVC e óbito. O grau de disfunção do ventrículo esquerdo é um dos fatores preditivos de AVC e óbito mais consistentes em diversos estudos de coorte prospectiva⁴⁷⁻⁴⁹.

Adicionalmente, nesse estudo dislipidemia também foi fator preditivo de AVC. Em uma coorte de 390 pacientes com insuficiência cardíaca e desfibrilador cardíaco implantável, dislipidemia foi um dos principais fatores de risco para ocorrência de AVC, juntamente com histórico de AVC prévio ou tromboembolismo venoso⁵⁰. Adicionalmente, em um ensaio clínico randomizado com mais de 20 mil pacientes com insuficiência cardíaca, o uso de estatinas reduziu o risco de eventos vasculares (incluindo eventos coronarianos, AVC ou revascularização miocárdica) em 24%⁵¹.

Finalmente, os dois preditores adicionais de óbito nesse estudo foram sexo masculino e idade. Em um estudo populacional na Inglaterra com mais de 55 mil indivíduos com insuficiência cardíaca, idade foi o principal fator de risco para óbito, mas indivíduos do sexo feminino apresentaram maiores taxas de óbito (sobrevida em um ano de 74,5 vs 72,4% para mulheres e homens, respectivamente; 14,1 vs 11,0% em 15 anos; $p < 0,001$ para ambas as comparações)⁵². No entanto, em outra coorte de mais de 12 mil pacientes com insuficiência cardíaca, mulheres apresentaram melhor sobrevivência⁵³. É possível que diferenças de adesão ao tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca e comorbidades expliquem essas diferenças.

No objetivo 3, nosso principal achado inédito foi encontrar uma associação independente entre a doença de Chagas e disfunção cognitiva. Embora já tenha sido investigado por outros

autores, nosso estudo é o primeiro a considerar diversos fatores conhecidamente confundidores de disfunção cognitiva, como idade, grau de escolaridade, nível social e grau de disfunção cardíaca. O primeiro estudo que abordou esta pergunta foi de Mangone e colaboradores, avaliou 45 pacientes com doença de Chagas (forma cardíaca) e comparou-os a 26 controles normais sem doença cardíaca e que residiam no mesmo ambiente¹⁰. Um segundo estudo, de base populacional, encontrou uma associação entre doença de Chagas e disfunção cognitiva (avaliada pelo Mini Exame do Estado Mental), mas ajustou apenas pela presença de alterações no eletrocardiograma⁹. Portanto, é provável que esses estudos apresentavam efeito confundidor residual do grau de disfunção cardíaca, fator esse conhecidamente associado a disfunção cognitiva. Um outro estudo do nosso grupo avaliou uma bateria ampla de testes cognitivos em 37 pacientes chagásicos em comparação com 42 pacientes com cardiomiopatia não chagásica e encontrou uma associação entre pior desempenho um teste de função visuoespacial (Figura Complexa de Rey) e a doença de Chagas, mesmo após ajuste para o grau de disfunção cardíaca (quantificado pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo)⁸. Nosso presente estudo confirmou esse achado em uma amostra ampliada de pacientes.

Descrevemos, também de forma inédita, quais os domínios cognitivos mais afetados na doença de Chagas (objetivo 4). O estudo de Mangone e colaboradores mostrou disfunção nos domínios de atenção, função executiva e memória, mas comparou chagásicos a controles sem doença cardíaca¹⁰. O estudo de Dias e colaboradores identificou apenas o teste da Figura Complexa de Rey como alterada em chagásicos em comparação com não chagásicos⁸. O estudo de Lima-Costa e colaboradores usou apenas o Mini Exame do Estado Mental como avaliação cognitiva, o que não permite detalhar quais domínios estão mais afetados⁹. No nosso estudo, os domínios de função executiva e visuoespacial foram mais afetados em chagásicos em comparação com não chagásicos, enquanto que o domínio de memória não foi significativamente diferente. Esse padrão de disfunção é diferente do encontrado na doença de Alzheimer, onde o domínio mais precocemente afetado é o da memória. O padrão se assemelha mais ao encontrado na demência vascular por infartos subcorticais, onde o domínio mais afetado é o de função executiva⁵⁴.

Finalmente, investigamos qual o mecanismo mais provável identificável por neuroimagem que intermedia a disfunção cognitiva encontrada nesses pacientes (objetivo 5) e encontramos

uma série de alterações cerebrais que preencheram critérios de mediadores. Esses mediadores serão discutidos individualmente.

No presente estudo, o mediador mais consistente de disfunção cognitiva foi o volume cerebral. Pacientes com DC apresentavam volume cerebral menor do que pacientes sem DC na análise univariada e volume cerebral foi um mediador significativo de disfunção cognitiva global, além dos domínios visuoespacial e de função executiva. Diversas áreas cerebrais estão envolvidas nessas funções, incluindo áreas do lobo frontal bilateral (área pré-frontal e área pré-motora) e lobo parietal (lóbulos parietal superior e inferior, principalmente do hemisfério cerebral direito), mas nesse trabalho não quantificamos volume regional, apenas global. Esse achado de menor volume cerebral em chagásicos já havia sido encontrado em outros estudos, mas sua repercussão clínica era desconhecida^{11, 12, 14}. O motivo do volume cerebral menor em chagásico é desconhecido, mas um estudo do grupo da coorte de Framingham com 1926 indivíduos demonstrou que maior nível de biomarcadores séricos inflamatórios (IL6 e TNF-alfa) estavam associados a menor volume cerebral²⁶. Outro estudo com 335 idosos normais demonstrou que os níveis de proteína C reativa basais predizia menor espessura cortical na ressonância magnética nove anos depois²⁵. Finalmente, um estudo com 12336 participantes da coorte ARIC mostrou uma associação entre marcadores inflamatórios sistêmicos (proteína C reativa, fibrinogênio) e declínio cognitivo nos 20 anos subsequentes⁵⁵. Portanto, hipotetizamos que a inflamação crônica presente na doença de Chagas é um mecanismo possível do menor volume cerebral e disfunção cognitiva encontrados no nosso estudo, embora o mediador inflamatório responsável por esta disfunção cognitiva da doença de Chagas não tenha sido ainda identificado.

O achado de menor volume cerebelar em pacientes com doença de Chagas é inédito. Em estudos anatomopatológicos, há descrito uma menor população de células de Purkinge em pacientes com doença de Chagas, mas não foi quantificado o volume cerebelar^{11, 12}. Embora a maior parte das funções cognitivas seja localizada no córtex cerebral, já se conhecem diversas funções cognitivas que envolvem estruturas subcorticais e cerebelares, principalmente envolvendo memória de trabalho e função executiva⁵⁶. Desta forma, não foi surpreendente que a associação de menor volume cerebelar como mediador de disfunção cognitiva foi decorrente exclusivamente do domínio de função executiva, não sendo significativo para os domínios de memória e nem visuoespacial.

Um achado inesperado nesse estudo foi a falta de associação entre a doença de Chagas e os marcadores de doença vascular cerebral silenciosa (volume de lesão de substância branca cerebral, contagem de infartos lacunares e infartos territoriais), nessa amostra de pacientes sem histórico de acidente vascular cerebral. No pensamento tradicional de acometimento cerebral secundário à disfunção cardíaca, seria esperado que eventos embólicos cerebrais silenciosos pudessem mediar esta disfunção cognitiva⁵⁷. No entanto, não só não encontramos evidência de qualquer mecanismo mediado por lesão vascular, como encontramos uma maior carga de lesão de substância branca entre pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia não chagásica. De fato, o efeito da doença de Chagas sobre a cognição global é maior quando se retira o efeito do volume de lesão da substância branca cerebral. Outros estudos documentam uma maior frequência de infartos cerebrais em indivíduos chagásicos^{13, 57-59}. A principal diferença para o nosso estudo foi que excluímos pacientes com histórico de acidente vascular cerebral, buscando eliminar esse fator de confusão. É óbvio que, em pacientes chagásicos vítimas de AVC, o mecanismo cardioembólico deve preponderar. No entanto, o que nossos dados demonstram é que em pacientes sem esse histórico de AVC, doença vascular cerebral não parece justificar o déficit cognitivo encontrado.

Finalmente, na espectroscopia por ressonância magnética cerebral, encontramos como potenciais mediadores de disfunção cognitiva os níveis de NAA/cr e Cho/cr, principalmente no domínio de função executiva. Nos estudos de espectroscopia, NAA/cr é um marcador neuronal e Cho/cr é um marcador inespecífico de membrana⁶⁰. Em demências de etiologia degenerativa como a doença de Alzheimer, o padrão mais comum de alteração desses biomarcadores envolve uma redução de NAA/cr e um aumento de Cho/cr, interpretado como uma substituição de neurônios por células da glia⁶⁰. Esse padrão de redução de NAA/cr e Cho/cr já foi descrito em outros modelos de doença inflamatória crônica sistêmica como lúpus eritematoso sistêmico com manifestações neurológicas (cefaleia ou psicose) em comparação com controles normais ou portadores de fibromialgia⁶¹⁻⁶³. De forma semelhante ao nosso achado da doença de Chagas, no lúpus eritematoso sistêmico o padrão mais comum é uma redução do volume cerebral sem infartos. O conjunto dessas evidências sugere que há uma perda celular neuronal e possivelmente de células da glia desencadeada por doenças infecciosas/inflamatórias crônicas. Hipotetizamos que esse mecanismo de dano cerebral por inflamação crônica pode justificar uma parte do declínio cognitivo encontrado no envelhecimento.

VIII - CONCLUSÕES

1. Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, a doença de Chagas está associada a uma maior incidência de acidente vascular cerebral em comparação com pacientes sem doença de Chagas, independente do grau de disfunção sistólica ventricular.
2. Em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, a doença de Chagas não está associada a uma maior taxa de óbitos em comparação com pacientes sem a doença de Chagas.
3. Uma função sistólica ventricular cardíaca reduzida (fração de ejeção do ventrículo esquerdo no ecocardiograma) é o principal fator de risco para AVC e óbito em pacientes portadores de insuficiência cardíaca, sendo semelhante em pacientes chagásicos e não chagásicos.
4. Em pacientes com insuficiência cardíaca sem histórico de AVC, a doença de Chagas está associada a um pior desempenho cognitivo, independente de idade, sexo, grau de disfunção sistólica cardíaca, nível educacional ou socioeconômico.
5. Pacientes com insuficiência cardíaca de etiologia chagásica apresentam disfunção cognitiva principalmente nos domínios de função visuoespacial e função executiva, mas não de memória.
6. Os mediadores da disfunção cognitiva associada à doença de Chagas foram menor volume cerebral e cerebelar, além de menor nível de NAA/cr e Cho/cr.
7. A disfunção cognitiva encontrada em portadores de insuficiência cardíaca de etiologia chagásica sem histórico de AVC não é atribuível a marcadores de lesão vascular na neuroimagem (contagem de infartos cerebrais ou volume de lesão de substância branca cerebral).

IX - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alencar A. Encefalopatia crônica chagásica. *J Bras Neurol* 1982;18:7-12.
- Andrade. Z.A. S, M. Trombo-embolismo em chagásicos sem insuficiência cardíaca. *Gaz Med Bahia* 1971;71:59-64.
- Angermann CE, Frey A, Ertl G. Cognition matters in cardiovascular disease and heart failure. *Eur Heart J* 2012;33:1721-3.
- Aras R, da Matta JA, Mota G, Gomes I, Melo A. Cerebral infarction in autopsies of chagasic patients with heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2003;81:414-6, 11-3.
- Ashida R, Cerminara NL, Edwards RJ, Apps R, Brooks JCW. Sensorimotor, language, and working memory representation within the human cerebellum. *Hum Brain Mapp* 2019;40:4732-47.
- Bestetti RB, Muccillo G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1997;60:187-93.
- Bishawi M, Joseph J, Patel C, et al. Risk factors for stroke on left ventricular assist devices. *J Card Surg* 2018;33:348-52.
- Blamire AM. MR approaches in neurodegenerative disorders. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc* 2018;108:1-16.
- Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail* 2014;20:931-8.
- Carod-Artal FJ, Gascon J. Chagas disease and stroke. *Lancet Neurol* 2010;9:533-42.
- Carod-Artal FJ, Horan TA, Vargas AP, Ribeiro LS, Mamare EM. Cardioembolic stroke and ischemic small bowel infarction in a Chagas' disease patient. *Eur J Neurol* 2007;14:e8.
- Carod-Artal FJ, Vargas AP, Falcao T. Stroke in asymptomatic *Trypanosoma cruzi*-infected patients. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:24-8.
- Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M, Horan TA. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognised cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:516-8.
- Chagas C. Nova tripanozomiaze humana. Estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n.gen.n.sp., agente etiológico de nova entidade morbida do homem. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1909;1:159-218.
- Corlier F, Hafzalla G, Faskowitz J, et al. Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. *Neuroimage* 2018;172:118-29.

- da Matta JA, Aras R, Jr., de Macedo CR, da Cruz CG, Netto EM. Stroke correlates in chagasic and non-chagasic cardiomyopathies. *PLoS One* 2012;7:e35116.
- de Queiroz AC, Ramos EA. [Anatomo-pathological study of the brain in idiopathic cardiomegaly]. *Arq Neuropsiquiatr* 1979;37:405-11.
- Dewan P, Rorth R, Jhund PS, et al. Differential Impact of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction on Men and Women. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:29-40.
- Dias JC, Ramos AN, Jr., Gontijo ED, et al. 2 nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop* 2016;49Suppl 1:3-60.
- Dias JC. [Cecilio Romana, Romana's sign and Chagas' disease]. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30:407-13.
- Dias JS LA, Vieira-de-melo RM, Viana LC, Jesus PA, Reis FJ, Nitrini R, Charchat-Fichman H, Lopes AA, Oliveira-Filho J. Cognitive dysfunction in chronic Chagas disease cardiomyopathy. *Dement Neuropsychol* 2009;3:27-33.
- Ercan E, Magro-Checa C, Valabregue R, et al. Glial and axonal changes in systemic lupus erythematosus measured with diffusion of intracellular metabolites. *Brain* 2016;139:1447-57.
- Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, Agewall S, Wikstrand J. Chlamydia pneumoniae but not cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease: a prospective study in middle-aged to elderly men with treated hypertension. *Stroke* 1999;30:299-305.
- Freitas EC, Oliveira MF, Vasconcelos AS, et al. Analysis of the seroprevalence of and factors associated with Chagas disease in an endemic area in Northeastern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017;50:44-51.
- Heart Protection Study Collaborative G, Emberson JR, Ng LL, et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide, vascular disease risk, and cholesterol reduction among 20,536 patients in the MRC/BHF heart protection study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:311-9.
- Jefferson AL, Massaro JM, Wolf PA, et al. Inflammatory biomarkers are associated with total brain volume: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2007;68:1032-8.
- Jones WJ, Williams LS, Meschia JF. Validating the Questionnaire for Verifying Stroke-Free Status (QVSFS) by neurological history and examination. *Stroke* 2001;32:2232-6.
- Kim DH, Lipsitz LA, Ferrucci L, et al. Association between reduced heart rate variability and cognitive impairment in older disabled women in the community: Women's Health and Aging Study I. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1751-7.
- Leon-Sarmiento FE, Mendoza E, Torres-Hillera M, et al. Trypanosoma cruzi-associated cerebrovascular disease: a case-control study in Eastern Colombia. *J Neurol Sci* 2004;217:61
- Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways. *Cell Mol Life Sci* 2020.

Lima-Costa MF, Castro-Costa E, Uchoa E, et al. A population-based study of the association between *Trypanosoma cruzi* infection and cognitive impairment in old age (the Bambui Study). *Neuroepidemiology* 2009;32:122-8.

Lima-Costa MF, Matos DL, Ribeiro AL. Chagas disease predicts 10-year stroke mortality in community-dwelling elderly: the Bambui cohort study of aging. *Stroke* 2010;41:2477-82.

Lip GY, Rasmussen LH, Skjoth F, Overvad K, Larsen TB. Stroke and mortality in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *BMJ Open* 2012;2.

Mangone CA, Sica RE, Pereyra S, et al. Cognitive impairment in human chronic Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:200-3.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-6.

Meschia JF, Lojacono MA, Miller MJ, Brott TG, Atkinson EJ, O'Brien PC. Reliability of the questionnaire for verifying stroke-free status. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:218-23.

Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, et al. Epidemiology of concurrent Chagas disease and ischemic stroke in a population attending a multicenter quaternary rehabilitation network in Brazil. *Neurol Sci* 2019;40:2595-601.

Montanaro VVA, Hora TF, da Silva CM, et al. Mortality and Stroke Recurrence in a Rehabilitation Cohort of Patients with Cerebral Infarcts and Chagas Disease. *Eur Neurol* 2018;79:177-84.

Neri LR, Torrea JA, Porto LM, et al. Factors associated with abnormal cardiac magnetic resonance imaging in embolic stroke of undetermined source. *Int J Stroke* 2019;14:NP6-NP9.
Nunes MC, Barbosa MM, Ribeiro AL, Barbosa FB, Rocha MO. Ischemic cerebrovascular events in patients with Chagas cardiomyopathy: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2009;278:96-101.

Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart* 2015;10:151-7.

Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e169-e209.

Nunes Mdo C, Barbosa MM, Rocha MO. Peculiar aspects of cardiogenic embolism in patients with Chagas' cardiomyopathy: a transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:761-7.

Oliveira-Filho J, Viana LC, Vieira-de-Melo RM, et al. Chagas disease is an independent risk factor for stroke: baseline characteristics of a Chagas Disease cohort. *Stroke* 2005;36:2015-7.
Oliveira-Filho J, Vieira-de-Melo RM, Reis PS, et al. Chagas disease is independently associated with brain atrophy. *J Neurol* 2009;256:1363-5.

Paixao LC, Ribeiro AL, Valacio RA, Teixeira AL. Chagas disease: independent risk factor for stroke. *Stroke* 2009;40:3691-4.

Pana TA, Wood AD, Perdomo-Lampignano JA, et al. Impact of heart failure on stroke mortality and recurrence. *Heart Asia* 2019;11:e011139.

Pitella JE. Ischemic cerebral changes in the chronic chagasic cardiopathy. *Arq Neuropsiquiatr* 1984;42:105-15.

Salgado JA, Garcez PN, de OC, Galizzi J. [Current clinical review of the 1st described human case of Chagas' disease]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1962;4:330-7.

Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, Navarro MA, Muccillo G. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983;52:147-51.

Silvagni E, Bortoluzzi A, Borrelli M, Padovan M, Furini F, Govoni M. Conventional brain magnetic resonance imaging in the longitudinal evaluation of newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a retrospective analysis from a single-centre cohort. *Lupus* 2020;961203320909955.

Son CN, Kim SH, Chang HW, Kim JM. A neurometabolite study of chronic daily headache in patients with systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy: comparison with fibromyalgia patients and healthy controls. *Korean J Intern Med* 2016;31:1171-77.

Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol* 2008;91:306-10.

Steverding D. The history of Chagas disease. *Parasit Vectors* 2014;7:317.

Taylor CJ, Ordonez-Mena JM, Roalfe AK, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000-2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:l223.

Thijs VN, Brachmann J, Morillo CA, et al. Predictors for atrial fibrillation detection after cryptogenic stroke: Results from CRYSTAL AF. *Neurology* 2016;86:261-9.

Van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, Nederkoorn PJ, Kloppenborg RP. White Matter Hyperintensities and Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Domain-Specific Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2018;63:515-27.

Walker KA, Gottesman RF, Wu A, et al. Systemic inflammation during midlife and cognitive change over 20 years: The ARIC Study. *Neurology* 2019;92:e1256-e67.

Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults ≥ 60 Years With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005254.

Williams BA, Doddamani S, Troup MA, et al. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Heart Lung* 2017;46:293-99.

Wright CB, Gardener H, Dong C, et al. Infectious Burden and Cognitive Decline in the Northern Manhattan Study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1540-5.

Zhao SX, Ziegler PD, Crawford MH, Kwong C, Koehler JL, Passman RS. Evaluation of a clinical score for predicting atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients with insertable cardiac monitors: results from the CRYSTAL AF study. *Ther Adv Neurol Disord* 2019;12:1756286419842698.

Zimny A, Szmyrka-Kaczmarek M, Szewczyk P, et al. In vivo evaluation of brain damage in the course of systemic lupus erythematosus using magnetic resonance spectroscopy, perfusion-weighted and diffusion-tensor imaging. *Lupus* 2014;23:10-9.

X – ANEXOS

X.1 - Ficha de coleta de dados

Iniciais do investigador: _____ No. Prontuário HUPES: _____

VISITA BASAL

DATA: ____/____/____

D D M M A A A A

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

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

Questionário para verificar ausência de acidente vascular cerebral (QVSFS)

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

Seu medico informou que você teve um derrame ou AVC? SIM NÃO

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

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

Você já apresentou subitamente fraqueza indolor em um lado do corpo? SIM NÃO

Você já apresentou subitamente dormência ou formigamento em um lado do corpo? SIM NÃO

Você já apresentou início súbito e indolor de perda de visão em um ou ambos os olhos? SIM NÃO

Você já perdeu subitamente metade de sua visão? SIM NÃO

Você já perdeu subitamente a capacidade para entender o que outras pessoas falavam? SIM NÃO

Você já perdeu subitamente a capacidade para falar ou escrever? SIM NÃO

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

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

MAIORES	SIM	NÃO
Dispnéia paroxística noturna		
Ortopnéia		
Turgência jugular		
Estertores à ausculta pulmonar		
B3 à ausculta cardíaca		
Cardiomegalia ao Rx de Tórax		
Edema pulmonar ao Rx de tórax		
Pressão venosa central > 16 cm H ₂ O		
Perda de peso $\geq 4,5$ Kg em 5 dias em resposta ao tratamento da ICC		
MENORES	SIM	NÃO
Edema periférico		
Tosse noturna		
Dispnéia aos esforços		
Hepatomegalia		
Derrame pleural		
Taquicardia (FC maior que 120 bpm)		
Perda de peso $\geq 4,5$ Kg em 5 dias		
TEM DIAGNÓSTICO DE ICC DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE FRAMINGHAM	SIM	NÃO

Lembrar de questionar o paciente sobre:

- Disponibilidade para realizar os exames de imagem
- Claustrofobia

IDENTIFICAÇÃO:

Paciente: _____

Sexo: M (1) F (2) DN: ____/____/19____ Idade: ____ Raça: Branco(1) Negro(2) Mulato(3) Amarelo(4)

Naturalidade: _____ Procedência _____

Profissão: _____

Endereço Residencial Completo: _____

Cidade: _____ CEP _____ - _____ Estado _____

Telefone: (____) _____ Tel 02: (____) _____

DIAGNÓSTICO DA MIOCARDIOPATIA:

MCC (1) Isquêmica (2) Hipertensiva (3) Álcool (4) Idiopático (5) Valvulopatia Reumática (6)

Periparto (7) Miocardite Viral (8) Outras (9) Miocardite Hipertrofica (10)

Tem Chagas? S (1) N (2)

Classe Funcional: I II III IV Ano do

Diagnóstico: _____

IAM PRÉVIO: S (1) N (2) Data: ____/____/____**Usa Antiagregante** S (1) N (2) **Usa Estatina** S (1) N (2) **Tabagismo atual** S (1)N (2) **DM** S (1) N (2) **DAC** S (1) N (2) **HAS** S (1) N (2)**ESCOLARIDADE:** Analfabeto (1) Fundamental Incompleto (2) Fundamental Completo (3)

Ensino Médio incompleto (4) Ensino Médio Completo (5) Superior Incompleto (6)

Superior Completo (7) Pós-graduação/mestrado/doutorado (8)

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)

PARÂMETRO	PONTUAÇÃO
1a. Nível de consciência	0=alerta; 1=desperta com estímulo verbal; 2=desperta somente com estímulo doloroso; 3=resposta reflexa a estímulo álgico.
1b. Orientação: idade e mês	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
1c. Comandos: abrir/fechar olhos, apertar e soltar mão	0=ambos corretos; 1=um correto; 2=ambos incorretos.
2. Motricidade ocular (voluntária ou olhos de boneca)	0=normal; 1=paresia do olhar conjugado; 2=desvio conjugado do olhar.
3. Campos visuais	0=normal; 1=hemianopsia parcial, quadrantanopsia, extinção; 2=hemianopsia completa; 3=cegueira cortical.
4. Paresia facial	0=normal; 1=paresia mínima (aspecto normal em repouso, sorriso assimétrico); 2=paresia/segmento inferior da face; 3=paresia/segmentos superior e inferior da face.
5. Motor membro superior: braços estendidos 90° (sentado) ou 45° (deitado) por 10 s. 6. Motor membro inferior: elevar perna a 30° deitado por 5 s.	0=sem queda; 1=queda, mas não atinge o leito; 2=força contra gravidade mas não sustenta; 3=sem força contra gravidade, mas qualquer movimento mínimo conta; 4=sem movimento. MSD _____ MSE _____ MID _____ MIE _____
7. Ataxia apendicular	0=sem ataxia (ou afásico, hemiplégico); 1=ataxia em membro superior ou inferior; 2=ataxia em membro superior e inferior.
8. Sensibilidade dolorosa	0=normal; 1=déficit unilateral mas reconhece o estímulo (ou afásico, confuso); 2=paciente não reconhece o estímulo ou coma ou déficit bilateral.
9. Linguagem	0=normal; 1=afasia leve-moderada (compreensível); 2=afasia severa (quase sem troca de informações); 3=mudo, afasia global, coma.
10. Disartria	0=normal; 1=leve a moderada; 2=severa, ininteligível ou mudo; X=intubado.
11. Extinção/negligência	0=normal; 1=negligência ou extinção em uma modalidade sensorial; 2=negligência em mais de uma modalidade sensorial.

TOTAL NIHSS: _____

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

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

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

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

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

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

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

Hb: _____ **Ht:** _____

ELETROCARDIOGRAMA em _____ / _____ / _____:

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

BloqueioAV: N(0) BAV 1º grau (1) BAV 2º grau tipo I □ (2) BAV 2º grau tipo II (3) BAV total (4)

BRE Sim (1) Não (2)

BRD Sim (1) Não (2)

BDAS Sim (1) Não (2)

BDPI Sim (1) Não (2)

BDAM Sim (1) Não (2)

Bloq. Sinusal Sim (1) Não (2)

Arritmias Supraventriculares:

Extrassístoles supraventriculares (1)

Salvas de ESSV (2)

Ausência de arritmia SV (3)

Arritmias Ventriculares:

Extrassístoles ventriculares (1)

Salvas de ESV (2)

Ausência de arritmia Ventricular (3)

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

Zona eletricamente inativa Sim (1) Não (2)

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO em _____ / _____ / _____

AE: _____

Dados do VE:

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

Alteração Segmentar:

Septal Sim (1) Não (2)

Lateral Sim (1) Não (2)

Posterior Sim (1) Não (2)

Inferior Sim (1) Não (2)

Anterior Sim (1) Não (2)

Apical Sim (1) Não (2)

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

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

Prolapso Mitral	Não (1) Sim (2)
Estenose mitral	Não (1) Sim (2)
Calcificação mitral	Não (1) Sim (2)
Válvula metálica	Não (1) Sim (2)
Bioprótese valvar	Não (1) Sim (2)
Aneurisma em ápice de VE	Não (1) Sim (2)
Aneurisma atrial septal	Não (1) Sim (2)
Forame oval patente	Não (1) Sim (2)
Turbulência atrial("smoke")	Não (1) Sim (2)
Mixoma atrial	Não (1) Sim (2)
Endocardite bacteriana	Não (1) Sim (2)
Endocardite não-bacteriana	Não (1) Sim (2)

Trombo

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

Função diastólica

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

Observações _____

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

QUALIDADE DE VIDA:

Mobilidade

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

Dor/desconforto

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

Auto-ajuda

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

Ansiedade/Depressão

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

Atividades habituais

- (1) Não tem dificuldades para realizar atividades habituais (2) Tem alguma dificuldade p/ realizar atividades habituais
(3) É incapaz de realizar atividades habituais

Moradia

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

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

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

No. de quartos na casa: _____

FATORES DE RISCO:

Tabagismo: (1) Nunca fumou (2) Fumou no Passado (3) Fuma atualmente

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

Etilismo: (1) Nunca (2) Bebeu muito no passado mas parou (3) Ocasional no passado
(4) Ocasional no presente
(5) 1-2vezes/dia no presente (6) 3 ou mais vezes /dia no presente

X.2 - Ficha de testes cognitivos

Iniciais do investigador: _____

FICHA DE COGNIÇÃO (v7) – NEUROIMAGEM CHAGAS

DADOS DO PACIENTE:

NOME: _____

SEXO: ☐ masc. ☐ fem.

PROCEDÊNCIA: ☐ capital ☐ interior

DATA: ____/____/____ ESCOLARIDADE: _____

DEXTRO: ☐ sim ☐ não

SABE USAR RELÓGIO DE PONTEIRO: ☐ sim ☐ não

Check-list

- ✓ Figura de Rey
- ✓ Figuras do MEEM: pentágonos e frase
- ✓ Folha com 10 objetos
- ✓ Folha com 20 objetos
- ✓ Figura do relógio
- ✓ Cronômetro
- ✓ Lápis/caneta para o paciente

Ordem de realização dos testes

- 1º MEEM
- 2º Figura de Rey
- 3º Span de dígitos
- 4º Span de dígitos inverso
- 5º Teste de Figuras (Bateria teste). **Não esquecer da nomeação.**
- 6º Desenho do relógio
 - 6.1 Desenho Livre
 - 6.2 Cópia
- 7º Fluência Verbal
- 8º Recordação do teste de figuras (5 mins após item 5).
- 9º Reconhecimento das 10 figuras dentre as 20 (último item da Bateria Teste)
- 10º Sequência de gestos
- 11º Recordação da Figura de Rey (20 mins após item 2)
- 12º Preencher os resultados da avaliação cognitiva

RESULTADOS AVALIAÇÃO COGNITIVA

Sequência de dígitos (ordem direta e inversa):

No. de dígitos em ordem direta: _____

No. de dígitos em ordem inversa: _____

Teste de memória das figuras:

Nomeação (0-10): _____

Memória incidental (0-10): _____

Memória imediata (0-10): _____

Aprendizado (0-10): _____

Memória de longo prazo (5min, pontuação 0-10): _____

Reconhecimento (0-10): _____

Figura complexa de Rey (cópia):

Pontuação: _____

Estratégia (1 a 7): _____

Tempo de execução: _____ min.

Figura complexa de Rey (recordação):

Pontuação: _____

Estratégia (1 a 7): _____

Tempo de execução: _____ min.

Desenho do relógio:

Pontuação (Sunderland et al., 1989) (1 a 10): **livre** _____ **cópia** _____

Erros qualitativos (Rouleau et al, 1992)

desenho livre:

Tamanho ☐; Dificuldade gráfica ☐; Fixação ao estímulo ☐; Déficit conceitual ☐; Déficit espacial/planejamento ☐; Perseveração ☐

Erros qualitativos (Rouleau et al, 1992)

cópia:

Tamanho ☐; Dificuldade gráfica ☐; Fixação ao estímulo ☐; Déficit conceitual ☐; Déficit espacial/planejamento ☐; Perseveração ☐

Fluência verbal semântica:

No. de animais em 1 min: _____

Sequência de Luria (fist-edge-palm test, maximo de 5 tentativas):

Com sucesso (1) Sem sucesso (2)

Número de tentativas (incluindo a correta): (1) 1ª (2) 2ª (3) 3ª (4) 4ª (5) 5ª

Mini-Exame do Estado Mental-MEEM

(FOLSTEIN: FOLSTEIN & Mc HUGH, 1975)

Orientação				
1. Dia da semana (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
2. Dia do mês (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
3. Mês (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
4. Ano (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
5. Hora aproximada (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
6. Local-Instituição (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
7. Andar (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
8. Bairro (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
9. Cidade (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
10. Estado (01 ponto)	(1) Acertou	(2) Errou		
Memória imediata				
11. Vaso, carro, tijolo (01 ponto para cada resposta certa)	(1) 3pts	(2) 2 pts	(3) 1pt	(4) Zero
Atenção e cálculo (93 – 86 – 79 – 72 - 65)				
12. (100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (01 ponto para cada resposta certa)	(0) Zero	(1) 5 pts	(2) 4 pts	(3) 3 pts
			(4) 2 pts	(5) 1 pt
Evocação				
13. Relembrar os três objetos (01 ponto para cada resposta certa)	(1) 3 pts	(2) 2 pts	(3) 1 pts	(4) Zero
Linguagem				
14. Nomear um relógio e uma caneta (01 para cada resposta certa)	(1) 2 pts	(2) 1 pt	(3) Zero	
15. Repetir: “nem aqui, nem ali, nem lá” (01 ponto)	(1) 1 pt	(2) Zero	(9) Prejudicado	
16. Comando: “Pegue este papel com a sua mão direita, dobre ao meio e coloque no chão.” (01 ponto para cada ato correto)	(0) Zero	(1) 3 pts	(2) 2 pts	(3) 1 pt
17. Ler e obedecer: “Feche os olhos” (01 ponto)			(1) 1 pt	(2) Zero
18. Escrever uma frase. (01 ponto)			(1) 1 pt	(2) Zero
19. Copiar um desenho. (01 ponto)			(1) 1 pt	(2) Zero
20. Soletrar a palavra M-U-N-D-O de trás para frente (05 pontos)				
(0) Prejudicado	(1) 5 pts	(2) 4 pts	(3) 3 pts	(4) 2 pts
			(5) 1 pt	(9) Zero

Escore: ____/30

Escore: ____/35

Cópia da Figura de Rey

Enunciado: Desenhe a figura que vou lhe mostra o mais parecido que puder. Preste atenção aos detalhes e as proporções

Duração: _____

Estratégia utilizada: _____

SPAN DE DÍGITOS

SPAN DE DÍGITOS ORDEM DIRETA – vou ler uns números, preste atenção. Quando terminar repita os números que eu disser na mesma ordem.

SPAN DE DÍGITOS ORDEM INVERSA - vou ler uns números, preste atenção. Quando terminar repita os números que eu disser de trás para frente.

Ordem Direta	Interrompa após erro do mesmo item nos dois conjuntos. Aplique o mesmo item nos dois conjuntos, mesmo que tenha acertado o item do primeiro conjunto.				
Item	Conjunto1	Acerto-Erro	Conjunto 2	Acerto-Erro	2,1 ou 0
1	6-2-9		2-7-5		
2	5-4-1-7		8-3-9-6		
3	3-6-9-2-5		6-9-4-7-1		
4	9-1-8-4-2-7		6-3-5-4-8-2		
5	1-2-8-3-5-4--6		2-8-1-4-9-7-5		
6	3-8-2-9-5-1-7-4		5-9-1-8-2-6-4-7		
				Máxima = 12 Total Direta	

Ordem Inversa	Aplique Números Ordem Inversa, mesmo que o examinando obtenha 0 (zero) em Números Ordem Direta				
Item	Conjunto 1	Acerto-Erro	Conjunto2	Acerto-Erro	2, 1, ou 0
1	5-1		3-8		
2	4-9-3		5-2-6		
3	3-8-1-4		1-7-9-5		
4	6-2-9-7-2		4-8-5-2-7		
5	7-1-5-2-8-6		8-3-1-9-6-4		
6	4-7-3-9-1-2-8		8-1-2-9-3-6-5		
				Máximo=12 Total Inversa	

Max. Tot.=24

Nomeação das Figuras:

Mostre a folha contendo as 10 figuras e pergunte: "que figuras são essas?"

Memória Incidental

Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?" (Tempo máximo de evocação: 60 segundos)

Memória Imediata 1 (Tempo máximo de evocação: 60 segundos)

Mostre as figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

"Olhe bem e procure memorizar estas figuras. Esconda as figuras e pergunte: "que figuras eu acabei de lhe mostrar?"

Memória Imediata 2 (Tempo máximo de evocação: 60 segundos)

Repita o enunciado anterior

Memória de 5 minutos: "me diga agora o nome daquelas figuras que eu te mostrei"

Folha de respostas Memória

	MIncidental	MImediata	Aprendizado	M5	Reconh.
Sapato					
Casa					
Pente					
Chave					
Avião					
Balde					
Tartaruga					
Livro					
Colher					
Árvore					
Corretas					
Intrusões					
TOTAL =					

Atenção:

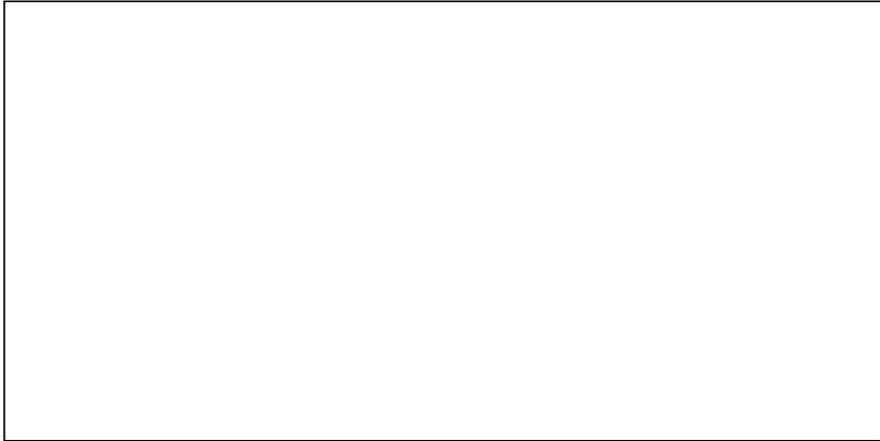
O escore de memória incidental, imediata, aprendido e de memória de 5 minutos (recordação tardia) é igual ao número de resposta corretas.

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

DESENHO DO RELÓGIO

Desenhe a face de um relógio, coloque todos os números dentro e depois coloque os ponteiros marcando 2h e 45min..

DESENHO LIVRE



CÓPIA



Fluência Verbal

“Agora você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Vale bicho de pata, de asa, do mar, da terra... qualquer bicho! Pode começar”

Tempo: 1 minuto

1	
	15
5	
	20
10	

SEQÜÊNCIA DE GESTOS

ACERTO: ☐ sim ☐ não

TENTATIVA: ☐ 1ª ☐ 2ª ☐ 3ª ☐ 4ª ☐ 5ª

Recordação da Figura de Rey

Enunciado: Desenhe no papel o que consegue lembrar da figura que eu mostrei no cartão.

Duração: _____

Estratégia utilizada: _____

X.3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

Justificativa e Objetivo

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

Procedimentos

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

Como parte do estudo será realizado um exame de ultrassonografia cerebral (Doppler transcraniano) para avaliar a circulação do sangue no cérebro, que permitirá avaliar a presença de coágulos nos vasos do cérebro e desta maneira determinar o risco do desenvolvimento de derrame. A realização deste exame não provoca dor ou exposição a raio X ou qualquer complicação. Será colocado um pequeno transdutor (pequeno objeto semelhante a um

microfone) em contacto com a sua pele na região temporal (têmporas) sem provocar dor com leve pressão, sendo necessário que permaneça deitado e sem mexer muito a cabeça durante aproximadamente 1 hora, podendo interromper o exame por alguns minutos para descanso ou mesmo parar o exame se desejar.

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

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

Esclarecimentos sobre a pesquisa

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

Riscos e Benefícios

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

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

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

Liberdade de Recusa ou Desistência

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

Sigilo e Privacidade

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

Custos

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

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

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

_____ Paciente	_____ Data
_____ Pesquisador	_____ Data
_____ Testemunha1	_____ Data
_____ Testemunha2	_____ Data

X.4 - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

 **MINISTÉRIO DA SAÚDE**
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 694/2004

Registro CONEP: 9618 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 102 **Processo nº 25000.002675/2004-56**

Projeto de Pesquisa: " *Fatores de risco para doença cerebrovascular e prognóstico na Doença de Chagas* "

Pesquisador Responsável: Dr. Jamary Oliveira Filho

Instituição: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UPES/UFBA

Área Temática Especial: genética humana; cooperação estrangeira.

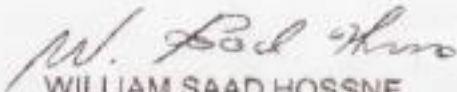
Ao se proceder à análise das respostas ao Parecer CONEP nº 330/2004, relativo ao projeto em questão, considerou-se que:

- a) Foram atendidas as solicitações do referido parecer. O projeto preenche os requisitos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e 292/99, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;
- b) O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 26 de abril de 2004.


WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Neuroimagem na Doença de Chagas

Pesquisador: Jamary Oliveira-Filho

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 12657913.2.1001.6520

Instituição Proponente: Hospital Universitário Prof. Edgard Santos-UFBA

Patrocinador Principal: NIH/DMID/NIH

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 629.140

Data da Relatoria: 19/02/2014

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

As doenças cerebrovasculares (DOV) são um importante problema de saúde pública mundial, especialmente em países em desenvolvimento. Uma das principais causas de DOV no Brasil é a doença de Chagas, que afeta aproximadamente 4,2% da população e é uma causa importante de insuficiência cardíaca na América Latina. Um número estimado de 18 milhões de indivíduos na América Latina estão infectados pelo *Trypanosoma cruzi*, o organismo causador da doença de Chagas. Na Bahia, até 25,1% da população em áreas endêmicas apresenta evidência sorológica de infecção. As vítimas são frequentemente infectados quando crianças e até um tempo eventualmente desenvolvem a cardiomiopatia durante o restante de sua vida. Esses adultos jovens com cardiomiopatia apresentam risco de morte súbita por arritmias e um risco aumentado de infarto cerebral. Pacientes com DOV geralmente sobrevivem, mas permanecem com perda funcional significativa afetando sua saúde, produtividade e qualidade de vida. Esses fatores também afetam seus familiares ou cuidadores. Portanto, as consequências sociais e econômicas da DOV relacionada à doença de Chagas são devastadoras.

HIPÓTESE:

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-6878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 529.140

Protocolo teve o início de sua tramitação antes da implantação da Plataforma Brasil, foi previamente aprovado com recomendação em papel pela CONEP (Parecer de Aprovado com recomendação Nº 240/2011 emitido em 26 de Março de 2011) e foi inserido no sistema online com a finalidade de acompanhamento e futuras alterações no projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados:

PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_126579.pdf;
PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_126579.pdf;
PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_126579.pdf; folha de rosto_Ohagas Plataforma Brasil HSI.pdf; Consentimento Ohagas NIH v7 01052011.doc; carta aprova+ão pa+is de origem.pdf; MODELO_DOS_TERMOS_COMUNS_A_TODOS_OS_PROJETOS.doc; carta anu+nda.pdf; declara+ão Infraestrutura.pdf; declara+ão Infra-estrutura hupes.pdf; Carta Circular nº 081-2012.pdf; Folha de rosto projeto RO1 v2.pdf; FORMULARIO_DO_RELATORIO_PARCIAL_OU_FINAL.doc; PARECER CONEP.pdf; CONEP CEP OHADS approval with translation Jun112011.pdf e PROJETO.doc.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após checagem dos documentos postados na Plataforma Brasil pelo pesquisador responsável, observou-se que estes são idênticos aos enviados para a aprovação inicial em papel e as alterações realizadas no protocolo estão de acordo com as exigências da CONEP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Considerações Finais a critério da CONEP:

Após análise da documentação encaminhada, a CONEP confirma que se trata de protocolo de pesquisa já analisado e aprovado pelo Sistema CEP/CONEP antes da implementação da Plataforma Brasil.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, informa que o presente projeto já havia sido analisado e aprovado, tal como proposto.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 1º SUBSOLO, Edifício Ex-PLAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
UF: DF Município: BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 529.140

Situação: Protocolo aprovado.

BRÁSILIA, 13 de Fevereiro de 2014

Assinador por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador)