

RESUMO

Serrano C.J. **ASPECTOS COGNITIVOS DA CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA** [dissertação]. Salvador: Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, 2022.

Introdução: a doença de Chagas (DC) é provocada pelo protozoário parasita *Trypanosoma cruzi* e é causa frequente de insuficiência cardíaca (IC) na América Latina. Embora o comprometimento cognitivo seja comumente relatado, ainda é interrogado se este resultado é decorrente da DC ou um sintoma inespecífico da IC. **Objetivo:** avaliar os aspectos cognitivos da cardiomiopatia chagásica. **Material e Métodos:** realizamos um estudo transversal de uma coorte de pacientes com IC, (de acordo com os critérios clínicos de *Framingham*), separados por grupos de etiologia chagásica e não chagásica, de quatro centros brasileiros. Para avaliação cognitiva, investigadores cegos para IC aplicaram uma série de instrumentos cognitivos: Mini Exame do Estado Mental, Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo de Nitrini, subteste Dígitos (ordem direta e inversa) do WAIS, Figura Complexa de Rey e Teste de Luria punho-borda-palma (FEPT). Foi avaliada a cognição global e domínios específicos de memória, função executiva e visuoespacial, expressos como média dos escores-Z de cada teste. A regressão linear foi utilizada para determinar a associação entre DC e cada domínio cognitivo após ajuste para idade, sexo, escolaridade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. **Resultados:** recrutamos 496 pacientes entre 2007 e 2021, 240 (48,3%) com DC. Os pacientes com DC eram mais velhos (57 ± 11 versus 54 ± 11), a maioria era do sexo feminino e com menor escolaridade. O desempenho da função cognitiva global foi pior em pacientes com DC, quando comparado a outras cardiomiopatias ($-0,90$ versus $-0,61$, respectivamente, $p=0,001$), principalmente devido à função visuoespacial ($-1,22$ versus $-0,45$, respectivamente, $p<0,001$). O padrão de comprometimento do domínio visuoespacial foi mantido na análise multivariada (efeito de DC = $-0,52$, intervalo de confiança de 95% = $-0,88$ a $-0,16$). **Conclusões:** a doença de Chagas está associada ao comprometimento cognitivo independente da gravidade da insuficiência cardíaca. Foi observada uma associação significativa entre doença de Chagas e disfunção visuoespacial. Os resultados obtidos sugerem que outros mecanismos além do cardioembolismo ou hipoperfusão contribuem para esse comprometimento.

Palavras-chave: 1. Doença de Chagas; 2. Cognição; 3. Cardiomiopatia.

Tabela 1. Características clínicas, sociais e demográficas da coorte de pacientes acompanhados com doença de Chagas (DC) e outras cardiomiopatias (OC).

Variáveis	DC (n=240)	OC (n=256)	P-valor
Feminino, n/N (%)	156 (65,0)	119 (46,5)	<0,001
Masculino, n/N (%)	84 (35,0)	137 (53,5)	
Idade, média (DP)	56,75 (11,01)	54,06(14,44)	0,022
Nível Educacional, n/N (%)			<0,001
Não-alfabetizado	62 (26,3)	25 (10,1)	
Curso Fundamental incompleto	134 (56,8)	123 (49,6)	
Curso Fundamental completo	15 (6,4)	29 (11,7)	
Ensino Médio incompleto	12 (5,1)	18 (7,3)	
Ensino Médio completo	13 (5,5)	45 (18,1)	
Curso Superior	0 (0,0)	8 (3,2)	
Etnia, n/N (%)			0,053
Afrodescendente	194 (85,2)	208 (85,2)	
Branco	25 (11,0)	34 (13,9)	
Outras etnias	9 (3,9)	2 (0,8)	
Quant. Pessoas/Cômodo, mediana (IIQ)	1,50 (1,00 – 2,00)	1,50 (1,00 – 2,00)	0,758
Índice de Massa Corpórea (kg/m²)	25,37 (7,79)	25,96 (8,30)	0,544
Classe Funcional (NYHA), n/N (%)			0,594
I	55 (26,1)	51 (22,1)	
II	98 (46,4)	108 (46,8)	
III	47 (22,3)	54 (23,4)	
IV	11 (5,2)	18(7,8)	
FE (%), mediana (IIQ)	51,3 (34,0 – 67,00)	36,0 (28,0 – 49,5)	< 0,001
Ritmo no ECG, n /N (%)			0,263
Sinusal			
Fibrilação atrial	172 (89,6)	159 (94,0)	
Outros	17 (8,6)	8 (4,7)	
	3 (1,6)	2 (1,2)	

Anormalidade de condução (%)			
Bloqueio atrioventricular	24 (12,6)	10 (5,9)	0,141
Bloqueio do ramo direito	80 (41,9)	20 (12)	< 0,001
Bloqueio do ramo esquerdo	18 (9,6)	44 (26,2)	<0,001
Comorbidades, n/N (%)			
DAC	31 (13,7)	72 (29,9)	< 0,001
Diabetes	46 (19,3)	59 (23,6)	0,271
Hipertensão	151 (64,0)	176 (70,7)	0,122
Histórico de IAM	19 (8,2)	48 (19,3)	< 0,001
Tabagismo, n/N (%)			0,261
Nunca	128 (55,7)	127 (51,0)	
No passado	98 (42,6)	112 (45,0)	
Atual	4 (1,7)	10 (4,0)	
Etilismo, n/N (%)			0,007
Nunca	66 (28,7)	49 (19,7)	
Frequentemente – Passado	46 (20,0)	80 (32,1)	
Ocasional – Passado	74 (32,2)	83 (33,3)	
Ocasional – Atual	43 (18,7)	34 (13,7)	
Frequentemente – Atual	1 (0,4)	3 (1,2)	

NYHA: New York Heart Association; **FE:** Fração de Ejeção; **DAC:** Doença Arterial Coronariana; **ECG:** Eletrocardiograma; **IAM:** Infarto do Miocárdio; **IIQ:** Intervalo Interquartil; **DP:** Desvio padrão.

Tabela 2. Análise univariada (não-ajustada) dos domínios cognitivos de 496 pacientes com doença de Chagas (DC) e outras cardiomiopatias (OC).

Variables	DC (n=240)	OC (n=256)	P-value
MEEM, mediana score-Z, (IIQ)	-0,193 (-0,975 – 0,589)	0,328 (0,453 – 0,850)	<0,001
Memória, média score-Z (DP)	-0,400 (1,129)	-0,343 (0,966)	0,545
Função executiva, média score-Z (DP)	-1,144 (1,049)	-0,995 (1,108)	0,131
Função visuoespacial, média score-Z (DP)	-1,224 (1,898)	-0,453(1,870)	0,001
Cognição global, média score-Z (DP)	-0,903 (1,009)	-0,607 (0,931)	0,001

MEEM: Mini Exame do Estado Mental **IIQ:** Intervalo Interquartil; **DP-** Desvio padrão.

Tabela 3. Efeito da doença de Chagas para a cognição global e cada domínio cognitivo

Variáveis	Efeito ajustado (β)	IC 95%	P-valor
Memória	<0,001	-0,201 a 0,203	0,994
Função executiva	0,045	-0,165 a 0,257	0,669
Visuoespacial	-0,522	-0,881 a -0,162	0,004
Cognição global	-0,158	-0,342 a 0,025	0,091

*Ajustada para: idade, sexo masculino, escolaridade e fração de ejeção do ventrículo esquerdo. **IC:** Intervalo de Confiança.

Tabela 4. Análise univariada das funções executivas, através da avaliação do Teste de Fluência Verbal Semântica e do Desenho do Relógio, de pacientes com doença de Chagas (DC) e outras cardiomiopatias (OC).

Variáveis	DC (n=88)	OC (n=96)	P-valor
Fluência Verbal, mediana (IIQ)			
Agrupamento	-0,192 (-0,917 – 0,534)	-0,192 (-0,917 – 0,715)	<0,010
Tamanho do agrupamento	-0,148 (-0,798 – 0,822)	-0,220 (0,730 – 0,337)	0,372
Trocas	-0,292 (-0,825 – 0,241)	-0,241 (-0,825 – 0,773)	0,054
Desenho do relógio total, mediana (IIQ)	-0,437 (-0,865 – 0,418)	-0,010 (-0,865 – 0,845)	0,089
Miss	13	4	

IIQ – Intervalo interquartil.

SUMMARY

Serrano CJ. **COGNITIVE ASPECTS OF CHAGASIC CARDIOMYOPATHY** [master dissertation]. Salvador: School of Medicine, Federal University of Bahia, 2020.

Background: Chagas Disease (CD) is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* and is a frequent cause of heart failure (HF) in Latin America. Although cognitive impairment is commonly reported, whether it is a direct result of CD or a nonspecific symptom of HF is unknown. We therefore aimed to compare cognitive function of HF patients with or without CD.

Objective: to evaluate the cognitive aspects of chagasic cardiomyopathy.

Material and Methods: we performed a cross-sectional study from a cohort of HF (according to the Framingham clinical criteria), separated by groups of chagasic or non-chagasic etiologies from four Brazilian centers. For cognitive assessment, HF blind investigators, applied a series of cognitive instruments: Mini Mental State Examination (MMSE), Nitrini's Brief Cognitive Screening Battery (BCSB), Rey Complex Figure Test (RCFT), Digit Span subtest and Luria's fist-edge-palm test. It was evaluated the global cognition and specific domains of memory, executive and visuospatial function, expressed as mean Z-scores of each test. Linear regression was used to determine the association between CD and each cognitive domain after adjustment for age, sex, educational level and left ventricular ejection fraction. **Results:** we recruited 496 patients between 2007 and 2021, 240 (48.3%) with CD. Patients with CD were older (57 ± 11 vs 54 ± 11 years), more likely female and had lower educational level. Global cognitive function was worse in CD vs non-CD patients (-0.90 vs -0.61 , respectively, $p=0.001$), mostly due to visuospatial function (-1.22 vs -0.45 , respectively, $p<0.001$). The pattern for visuospatial domain impairment was

maintained in the multivariable analysis (effect of CD = -0.52, 95% confidence interval = -0.88 to -0.16). **Conclusions:** Chagas disease is associated with cognitive impairment independently of heart failure severity. A significant association was observed between Chagas disease and visuospatial dysfunction. The results obtained suggest that other mechanisms beside cardioembolism or hypoperfusion contribute to this impairment.

Keywords: 1. Chagas disease; 2. Cognition; 3. Cardiomyopathy.

Table 1 Clinical, social and demographic characteristics of 496 patients with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) and other cardiomyopathies (OC)

Variables	CDC (n=240)	OC (n=256)	P-value
Female sex, n (%)	156 (65.0)	119 (46.5)	<0.001
Age, mean (SD)	56.75 (11.01)	54.06(14.44)	0.022
Educational Level, n/N (%)			<0.001
Illiteracy	62 (26.3)	25 (10.1)	
Incomplete elementary school	134 (56.8)	123 (49.6)	
Complete elementary school	15 (6.4)	29 (11.7)	
Incomplete high school	12 (5.1)	18 (7.3)	
Complete high school	13 (5.5)	45 (18.1)	
University education	0 (0.0)	8 (3.2)	
Race, n (%)			0.053
Afro-descendant	194 (85.2)	208 (85.2)	
White	25 (11.0)	34 (13.9)	
Other	9 (3.9)	2 (0.8)	
BMI (kg/m²)	25.37 (7.79)	25.96 (8.30)	0.544
Functional class (NYHA), n (%)			0.594
I	55 (26.1)	51 (22.1)	
II	98 (46.4)	108 (46.8)	
III	47 (22.3)	54 (23.4)	
IV	11 (5.2)	18(7.8)	

LVEF (%), median (IQR)	51.3 (34.0 - 67.00)	36.0 (28.0 - 49.5)	< 0.001
Rhythm on EKG, n (%)			0.263
Sinus	172 (89.6)	159 (94.0)	
Atrial fibrillation	17 (8.6)	8 (4.7)	
Others	3 (1.6)	2 (1.2)	
Conduction abnormalities (%)			
Atrioventricular block	24 (12.6)	10 (5.9)	0.141
Right branch block	80 (41.9)	20 (12)	< 0.001
Left branch block	18 (9.6)	44 (26.2)	<0.001
Comorbidities, n (%)			
CAD	31 (13.7)	72 (29.9)	< 0.001
Diabetes	46 (19.3)	59 (23.6)	0.271
Hypertension	151 (64.0)	176 (70.7)	0.122
Myocardial infarction	19 (8.2)	48 (19.3)	< 0.001
Smoking, n (%)			0.261
Never	128 (55.7)	127 (51.0)	
In the past	98 (42.6)	112 (45.0)	
Current	4 (1.7)	10 (4.0)	
Alcohol use, n (%)			0.007
Never	66 (28.7)	49 (19.7)	
Often – Past	46 (20.0)	80 (32.1)	
Ocasional – Past	74 (32.2)	83 (33.3)	
Occasional – Current	43 (18.7)	34 (13.7)	
Often – Current	1 (0.4)	3 (1.2)	

NYHA: New York Heart Association; **LVEF:** Left Ventricle Ejection Fraction; **CAD:** Coronary Artery Disease; **EKG:** Eletrocardiogram

Table 2 Cognitive domains of 496 patients undergoing with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) and other cardiomyopathies (OC)

Variables	CDC (n=240)	OC (n=256)	P-value
MMSE median Z-score, (IQR)	-0.193 (-0.975 - 0.589)	0.328 (0.453 - 0.850)	<0.001
Memory, mean Z-score (SD)	-0.400 (1.129)	-0.343 (0.966)	0.545

Executive function, mean Z-score (SD)	-1.144 (1.049)	-0.995 (1.108)	0.131
Visuospatial function, mean Z-score (SD)	-1.224 (1.898)	-0.453(1.870)	0.001
Global cognition, mean Z-score (SD)	-0.903 (1.009)	-0.607 (0.931)	0.001

MMSE: Mini-Mental State Examination

Table 3. Adjusted effect of Chagas disease global cognitive function and in each cognitive domain.

Variables	Effect*	95% CI	P-value
Memory	<0.001	-0.201 to 0.203	0.994
Executive function	0.045	-0.165 to 0.257	0.669
Visuoespacial function	-0.522	-0.881 to -0.162	0.004
Global cognition	-0.158	-0.342 to 0.025	0.091

*Adjusted for: age, male sex, educational level and left ventricle ejection fraction. **CI:** confidence interval.

Table 4. Univariate analysis of executive functions, using the Semantic Verbal Fluency Test and Clocking Drawing Test, in patients with Chagas disease cardiomyopathy (CDC) and other cardiomyopathies (OC).

Variables	CDC (n=88)	OC (n=96)	P-value
------------------	-------------------	------------------	----------------

Verbal Fluency , median (IQR)

<i>Clusters</i>	-0.192 (-0.917 – 0.534)	-0.192 (-0.917 – 0.715)	<0.010
<i>Cluster Size</i>	-0.148 (-0.798 – 0.822)	-0.220 (0.730 – 0.337)	0.372
<i>Switches</i>	-0.292 (-0.825 – 0.241)	-0.241 (-0.825 – 0.773)	0.054
Clock drawing test total, median (IQR)	-0.437 (-0.865 – 0.418)	-0.010 (-0.865 – 0.845)	0.089
<i>Miss</i>	13	4	

IQR – Interquartile range.