

RESUMO

Cardoso LGM. **LESÕES VASCULARES SILENCIOSAS E DISFUNÇÃO COGNITIVA EM PORTADORES DE CARDIOMIOPATIA CHAGÁSICA** [dissertação]. Salvador: Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, 2020.

Introdução: a doença de Chagas (DC) é uma causa importante de cardiomiopatia e Acidente Vascular Cerebral (AVC) em nosso meio. A relação entre DC e disfunção cognitiva é menos conhecida e os mecanismos dessa disfunção são desconhecidos. **Objetivo:** estudar a relação entre a densidade de lesões vasculares silenciosas e a disfunção cognitiva (por domínios cognitivos), em pacientes sem experiência clínica e/ou história de AVC. Pretende-se verificar se a carga de lesões vasculares é um dos mecanismos envolvidos na disfunção cognitiva em pacientes com DC. **Material e Métodos:** uma coorte de 500 pacientes portadores de insuficiência cardíaca (IC) pelos critérios de *Framingham*, separados por grupos de etiologia chagásica (casos) e outras etiologias (controles), foi acompanhada. Após análise e assinatura do *TCLE*, todos os pacientes participantes foram submetidos à análise cognitiva pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM); Bateria Breve de Triagem Cognitiva (Nitrini et al.); teste da Figura Complexa de Rey e Desenho do Relógio. São descritos neste trabalho dados completos de 274 pacientes da coorte, avaliados com os testes cognitivos e com exame de ressonância magnética do encéfalo (equipamento 1.5T GE), nas sequências FLAIR/T1 para detectar a carga de lesões vasculares (lacunares e territoriais). Análise complementar foi feita para estudar volumetrias cerebral, cerebelar e de lesão de substância branca, assim como marcadores de espectroscopia. **Resultados:** portadores de DC apresentaram pior desempenho na função visuoespacial ($p < 0,001$), quando comparados ao grupo controle. Os indivíduos com DC apresentaram uma menor frequência de infartos lacunares em comparação com indivíduos sem DC ($p = 0,047$); e uma frequência semelhante de infartos territoriais ($p = 0,732$). Na análise volumétrica, notamos maior grau de atrofia cerebral ($p = 0,006$) na DC em relação aos controles. **Conclusões:** A análise dos dados sugere que a doença de Chagas está associada a maior comprometimento cognitivo, principalmente no domínio visuoespacial. Os infartos cerebrais silenciosos não parecem ser mecanismo determinante para o déficit cognitivo em pacientes chagásicos sem história clínica de AVC, e o comprometimento cognitivo pode estar associado ao maior grau de atrofia cerebral identificado nesse grupo.

Palavras-chave: 1.Doença de Chagas; 2.Infartos cerebrais; 3.Cognitivo; 4.Cardiomiopatia.

ABSTRACT

Cardoso LGM. **SILENT VASCULAR LESIONS AND COGNITIVE DYSFUNCTION IN CHAGASIC CARDIOMYOPATHY” [master dissertation].** Salvador: School of Medicine, Federal University of Bahia, 2020.

Background: Chagas disease (CD) is an important cause of cardiomyopathy and stroke in our country. The relationship between CD and cognitive dysfunction is less known and the mechanisms of this dysfunction are unknown. **Objective:** to study the relationship between the density of silent vascular lesions and cognitive dysfunction (by cognitive domains) in patients without clinical experience and/or history of stroke. It is intended to verify whether the burden of silent vascular lesions is one of the mechanisms involved in cognitive dysfunction in patients with CD. **Material and Methods:** a cohort of 500 patients with heart failure (HF) according to Framingham criteria, separated by groups of Chagas etiology (cases) and other etiologies (controls), was followed. After analysis and signing of the consent form, all participating patients underwent cognitive analysis using the Mini Mental State Examination (MMSE); Brief Cognitive Screening Battery (Nitrini et al.); Rey's Complex Figure test and Clock Drawing test. Complete data from 274 patients in the cohort evaluated with cognitive tests and with brain MRI scans (1.5T GE equipment) performed using FLAIR/T1 sequences to detect the load of vascular lesions (lacunar and territorial), are described in this work. Complementary analysis was performed to study cerebral, cerebellar and white matter lesion volumetry, as well as spectroscopy markers. **Results:** patients with CD showed worse performance in visuospatial function ($p < 0.001$), when compared to the control group. Individuals with CD had a lower frequency of lacunar infarcts compared to individuals without CD ($p = 0.047$); and a similar frequency of territorial infarctions ($p = 0.732$). In the volumetric analysis, we noticed a greater degree of brain atrophy ($p = 0.006$) in CD compared to controls. **Conclusions:** data analysis suggests that Chagas disease is associated with greater cognitive impairment, especially in the visuospatial domain. Silent brain lesions do not seem to be determinant for cognitive deficit in chagasic patients without a clinical history of stroke and cognitive impairment may be associated with the greater degree of brain atrophy identified in this group.

Keywords: 1. Chagas disease; 2. cerebral infarctions; 3. Cognitive; 4. Cardiomyopathy.

Tabela 1. Características clínicas, sociais e demográficas da coorte de pacientes com insuficiência cardíaca, com ou sem a doença de Chagas.

Variáveis	Doença de Chagas		P-valor
	Sim (n=242)	Não (n=258)	
Masculino, n/N (%)	85 (35,1%)	139 (53,9%)	<0,001
Feminino, n/N (%)	157 (64,9%)	119 (46,1%)	
Idade, média (DP)	56,84 (11,04)	54,03 (14,40)	0,016
Etnia, n/N (%)			0,050
Afrodescendente	196 (85,2%)	209 (85,0%)	
Branco	25 (10,9%)	35 (14,2%)	
Outras etnias	9 (3,9%)	2 (0,8%)	
Classe funcional (NYHA), n/N(%)			0,555
I	56 (26,4%)	51 (22,1%)	
II	98 (46,2%)	108 (46,8%)	
III	47 (22,2%)	54 (23,4%)	
IV	11 (5,2%)	18 (7,8%)	
Escolaridade			<0,001
Não-alfabetizado	63 (26,5%)	25 (10,0%)	
Curso Fundamental incompleto	134 (56,3%)	123 (49,2%)	
Curso Fundamental completo	16 (6,7%)	30 (12,0%)	
Ensino Médio incompleto	12 (5,0%)	19 (7,6%)	
Ensino Médio completo	13 (5,5%)	45 (18,0%)	
Curso Superior	0 (0,0%)	8 (3,2%)	
FE (%), mediana (IQR)	53,00 (35,00-68,00)	37,00 (28,00-49,00)	< 0,001
Medicações, n/N(%)			
Antiagregante	56 (23,7%)	96 (38,4%)	< 0,001
Estatinas	67 (28,3%)	85 (34,1%)	0,163
Comorbidades, n/N (%)			
DAC	31 (13,6%)	72 (29,6%)	< 0,001
Diabetes	46 (23,8%)	60 (19,2%)	0,219
Hipertensão	151 (6,7%)	176 (70,1%)	0,132
Histórico de IAM	20 (8,6%)	48 (19,1%)	< 0,001
Tabagismo, n/N (%)			0,227
No passado	98 (42,4%)	114 (45,4%)	
Atual	4 (1,7%)	10 (4,0%)	

*NYHA: New York Heart Association; FE: fração de ejeção; DAC: doença coronariana; IAM: infarto do miocárdio.

Tabela 2. Análise univariada (não-ajustada) da carga de infartos cerebrais silenciosos (lacunares e territoriais), volumetria cerebral e cerebelar, volume intracraniano (ICV), volume de lesão de substância branca (WMV) e marcadores de espectroscopia entre portadores de insuficiência cardíaca chagásica ou não-chagásica.

Variáveis	Doença de Chagas		P-valor
	Sim (n=142)	Não (n=132)	
Infartos lacunares, n/N (%)			0,047
0	120 (84,5%)	94 (72,3%)	
1	16 (11,3%)	26 (20,0%)	
2 ou mais	6 (4,2%)	10 (7,7%)	
Infartos territoriais, n/N (%)			0,732
0	131 (92,3%)	120 (90,9%)	
1	9 (6,3%)	11 (8,3%)	
2 ou mais	2 (1,4%)	1 (0,8%)	
Volume cerebral cm³, mediana (IQR)	956,80 (895,50-1036,00)	987,60 (928,10-1078,90)	0,006
Volume cerebelar cm³, mediana (IQR)	126,90 (116,53-136,10)	130,40 (117,50-144,00)	0,166
WMV, mediana (IQR)	2,70 (1,10 - 5,30)	3,70 (1,70 - 9,80)	0,011
ICV cm³, mediana (IQR)	1316,55 (1209,50-1415,22)	1386,10 (1274,20-1460,20)	<0,001
NAA/Cr, mediana (IQR)	1,73 (1,64 - 1,83)	1,78 (1,65 - 1,87)	0,143
Cho/Cr, mediana (IQR)	0,54 (0,49 - 0,60)	0,56 (0,51 - 0,63)	0,011
MI/Cr, mediana (IQR)	0,58 (0,49, 0,65)	0,60 (0,54 - 0,67)	0,029

***WMV**: volume de lesão da substância branca; **ICV**: volume intracraniano; **IQR**: intervalo interquartil; **NAA**: N-acetil-aspartato; **Cho**: Colina; **MI**: mioinositol; **Cr**: creatina.

Tabela 3. Efeito da carga de infartos lacunares nos escores por domínios cognitivos de pacientes com DC, após ajustes para idade, gênero, escolaridade e fração de ejeção.

Variáveis	Efeito ajustado (β)	IC 95%	P-valor
Memória	0,302	-0,199 a 0,803	0,240
Fun.Exec.	0,566	-0,017 a 1,148	0,059
Visuoespacial	-0,960	-1,952 a 0,033	0,060
Global	-0,020	-0,512 a 0,473	0,938

IC: intervalo de confiança (2,5 – 97,5%); **Fun.Exec.:** funções executivas.

Tabela 4. Efeito da carga de infartos territoriais nos escores por domínios cognitivos de pacientes com DC após ajustes para idade, gênero, escolaridade e fração de ejeção.

Variáveis	Efeito ajustado (β)	IC 95%	P-valor
Memória	0,242	-1,029 a 1,512	0,710
Fun.Exec.	1,198	-0,281 a 2,678	0,115
Visuoespacial	0,722	-1,800 a 3,243	0,576
Global	0,730	-0,510 a 1,970	0,250

IC: intervalo de confiança (2,5 – 97,5%); **Fun.Exec.:** funções executivas.

Tabela 5. Análise por regressão linear do efeito da doença de Chagas nos volumes cerebral e de lesão de substância branca (WMV), ajustados para idade, gênero, escolaridade e fração de ejeção.

Variáveis	Efeito ajustado (β)	IC 95%	P-valor
WMV	-3,159	-5,412 a -0,907	0,007
Volume cerebral	-44,401	-74,767 a -14,035	0,005

CI: intervalo de confiança (2,5 – 97,5%); **WMV:** volume de lesão de substância branca.

Tabela 6. Efeito da Doença de Chagas nos escores por domínios cognitivos de pacientes com ou sem doença de Chagas, após ajustes para idade, gênero, escolaridade e fração de ejeção.

Variáveis	Efeito ajustado (β)	IC 95%	P-valor
Memória	-0,048	-0,269 a 0,173	0,669
Fun.Exec.	0,011	-0,221 a 0,243	0,926
Visuoespacial	-0,763	-1,167 a -0,360	<0,001
Global	-0,252	-0,454 a -0,050	0,015

IC: intervalo de confiança (2,5 – 97,5%); **Fun.Exec.:** funções executivas.