

O PAPEL DOS SINAIS DE MICROEMBOLIA CEREBRAL COMO MARCADOR DE RISCO E COMO DESFECHO EM PACIENTES DE ENSAIO CLÍNICO PILOTO NA INSUFICIÊNCIA CARDIACA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA

RESUMO:

O PAPEL DOS SINAIS DE MICROEMBOLIA CEREBRAL COMO MARCADOR DE RISCO E COMO DESFECHO EM PACIENTES DE ENSAIO CLÍNICO PILOTO NA INSUFICIÊNCIA CARDIACA DE ETIOLOGIA CHAGÁSICA

Introdução: A doença de Chagas é uma causa importante de insuficiência cardíaca (IC) e acidente vascular cerebral, afetando mais de seis milhões de pessoas no mundo. Sinais transitórios de alta intensidade (HITS) são detectados no Doppler Transcraniano (TCD) em pacientes com doença de Chagas, mas o efeito do tratamento antitrombótico em HITS é desconhecido.

Objetivo: Avaliar o papel dos SME cerebral como marcador de risco e como desfecho substitutivo em pacientes com IC de etiologia chagásica.

Métodos: Ensaio clínico piloto prospectivo, randomizado, aberto e cego (PROBE), onde pacientes com Chagas e SME foram randomizados 2:1 para uso do AAS 300 mg por sete dias e tratamento padrão para IC ou tratamento padrão para IC sozinho (grupo controle). O desfecho primário foi a proporção de SME após uma semana, analisada usando o teste qui-quadrado.

Resultados: 373 pacientes com IC foram avaliados, SME ocorreram em 22/190 (12%) pacientes chagásicos e em 16/183 (8%) pacientes não chagásicos ($p=0,531$). Doze dos 22 (54%) pacientes chagásicos foram randomizados para tratamento com AAS ($n = 8$) ou sem AAS ($n = 4$). Dois pacientes no grupo controle (50%) persistiram com SME após 7

dias de tratamento, em comparação a nenhum, no grupo AAS, $p=0,028$. A mediana do número de SME diminuiu de 3,5 para 0 com AAS ($p=0,012$) e 4,0 para 0,5 no grupo controle ($p=0,095$), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,262$). Nenhum evento adverso foi relatado.

Conclusão: Neste ensaio clínico piloto, o AAS reduziu a proporção de SME em pacientes com IC da doença de Chagas.

Palavras-chave: cardiomiopatia; doença de Chagas; doença cerebrovascular, microembolias.

**THE ROLE OF SIGNS OF CEREBRAL MICROEMBOLISM AS A RISK
MARKER AND AS AN OUTCOME IN PATIENTS OF A PILOT CLINICAL
TRIAL IN HEART FAILURE OF CHAGAS ETIOLOGY**

ABSTRACT:

SUMMARY:

**THE ROLE OF SIGNS OF CEREBRAL MICROEMBOLISM AS A RISK
MARKER AND AS AN OUTCOME IN PATIENTS OF A PILOT CLINICAL
TRIAL IN HEART FAILURE OF CHAGAS ETIOLOGY**

Introduction: Chagas disease is an important cause of heart failure (HF) and stroke, affecting over six million people. High intensity transient signals (HITS) are detected on transcranial Doppler (TCD) in patients with Chagas disease, but the effect of antithrombotic treatment on HITS is unknown

The aim to evaluate the role of cerebral HITS as a risk marker and as a surrogate outcome in patients with HF of Chagasic etiology

Methods: Proof-of-principle pilot prospective, randomized, open and blinded endpoint clinical trial (PROBE), where patients with both Chagas and HITS were randomized 2:1 to ASA 300 mg for seven days and standard HF treatment or standard HF treatment alone (control group). The primary outcome was the proportion of HITS after one week, analyzed using chi-squared test.

Results: 373 patients with HF were evaluated, HITS occurred in 22/190 (12%) chagasic patients and in 16/183 (8%) non-chagasic patients ($p=0.531$). Twelve of the 22 (54%) chagasic patients were randomized to treatment with ASA ($n = 8$) or without ASA ($n = 4$). Two patients in the control group (50%) persisted with HITS after 7 days of treatment, compared to none in the ASA group, $p=0.028$. Median number of HITS decreased from 3.5 to 0 with ASA ($p=0.012$) and 4.0 to 0.5 in the control group ($p=0.095$), with no significant between-group difference ($p=0.262$). No adverse events were reported.

Conclusion: In this pilot clinical trial, ASA reduced the proportion of HITS in patients with Chagas disease HF.

Keywords: cardiomyopathy; Chagas disease; Cerebrovascular disease, microembolisms

PRINCIPAIS RESULTADOS:

Figura 7: Fluxograma do estudo

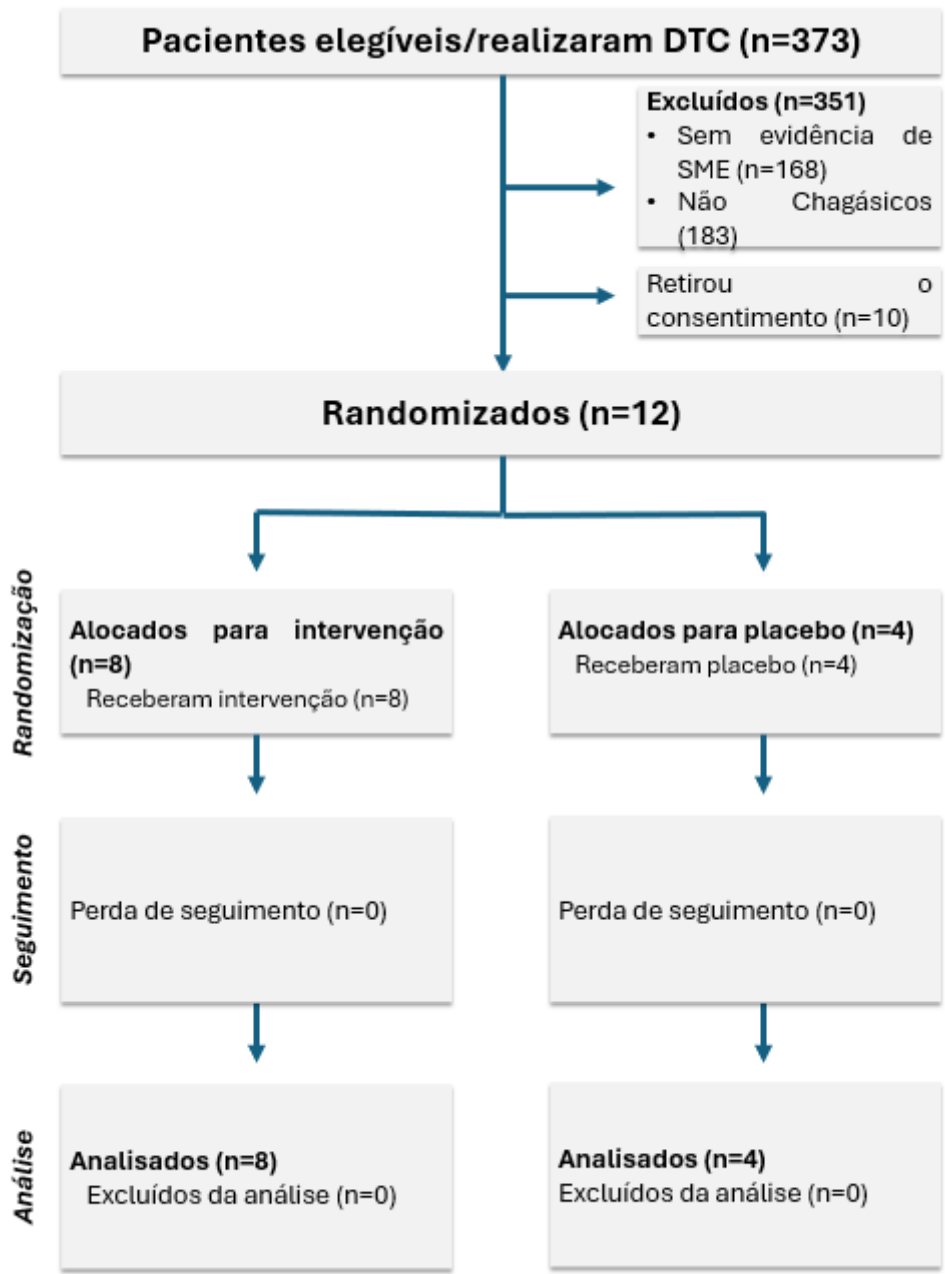


Tabela 1. Análise univariada- Características basais de pacientes com insuficiência cardíaca (IC) de etiologia chagásica vs não chagásica.

	Total (n=373)	IC de etiologia Chagásica (n=190)	IC de etiologia não chagásico (n=183)	p valor
Idade em anos, mediana (IIQ)	59 (35-65)	55 (50-61)	54 (43-63)	0,094
Feminino, n (%)	208 (56)	123(65)	85(46)	<0,001
Raça				<0,001
- Asiático	6 (1,6)	5 (2,6)	1 (0,5)	
- Branco	39 (10,4)	15 (7,9)	24 (13,1)	
- Afrodescendentes	313 (83,9)	135 (71,0)	178 (97,2)	
Hipertensão, n (%)	243 (65)	116 (62)	121(68)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	75(20)	33 (17)	41(23)	<0,001
Tabagismo, n (%)	123 (31)	63 (33)	60 (33)	0,308
Uso de antiplaquetários, n (%)	87 (23)	34 (18)	49 (27)	<0,001
Uso de estatinas, n (%)	91 (24)	48 (25)	40 (22)	<0,001
Doença arterial coronariana, n (%)	73 (20)	24 (13)	47 (26)	<0,001

Classe funcional, n (%)				<0,001
I	101 (29)	54 (30)	45 (28)	
II	153 (44)	81 (46)	63 (39)	
III	67 (19)	31 (18)	36 (22)	
IV	25 (7)	10 (5)	13 (8)	
Fração de ejeção do ventrículo esquerdo em % - mediana (IIQ)				
	42 (28-62)	50 (37-67)	37 (29-47)	0,919
Sinais de microembolia, n (%)				
	41 (11%)	22 (12%)	16 (8,0%)	0,531

*IIQ= Intervalo interquartil

Gráfico 2: Desfecho primário: persistência de pacientes com SME após 7 dias de AAS vs sem AAS (n=12)

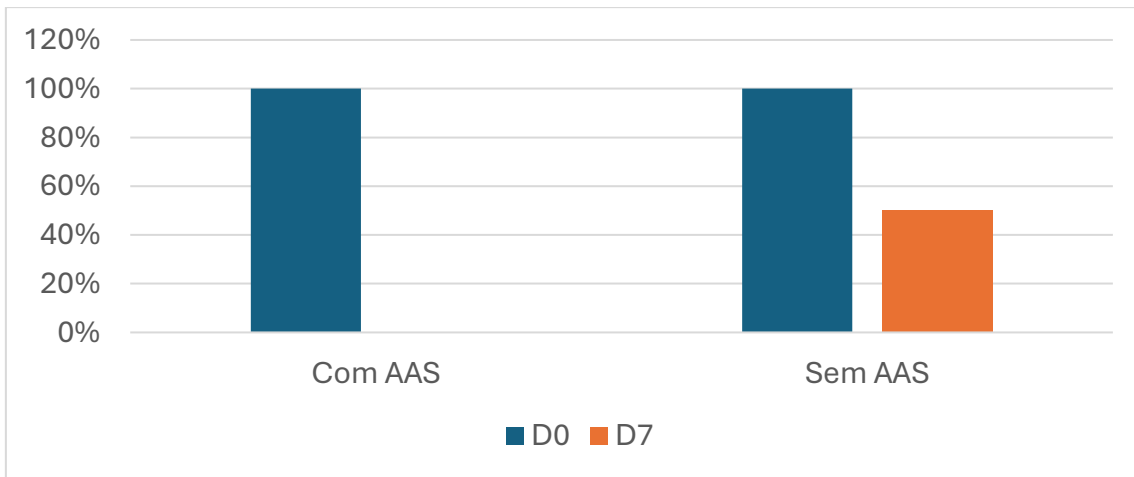


Tabela 3. Desfecho primário e características clínicas de pacientes com doença de Chagas randomizados para grupos de ácido acetilsalicílico (AAS) ou controle. SME = Sinais de microembolia.

	Total	AAS (n=8)	Controle grupo	p valor
	(n=12)		(n=4)	
Desfecho Primário:				
SME em 7 dias, n (%)	2 (16.7)	0 (0)	2 (50)	0,028
Idade em anos, mediana (IIQ)	60 (55-70)	61 (57-73)	59 (52-70)	0,213
Feminino, n (%)	11 (92)	7 (87)	4 (100)	0,460
Raça				0,221
- Asiático	0 (0)	0 (0)	(0)	
- Branco	0 (0)	0 (0)	(0)	
- Afrodescendentes	12 (100)	8 (100)	4 (100)	
Hipertensão, n (%)	10 (83)	7 (87)	3 (75)	0,584
Diabetes mellitus, n (%)	2 (17)	1 (12)	1 (25)	0,584
Tabagismo, n (%)	0	0	0	0,679
- Fuma	0	0	0	
- Fumou	7 (58)	5 (62)	2 (50)	
- Nunca fumou	5 (42)	3 (37)	2 (50)	
Uso de antiplaquetários, n (%)	3 (25)	2 (25)	1 (25)	0,764
Uso de estatina, n (%)	4 (33.3)	2 (25)	2 (50)	0,386

Doença arterial coronariana, n	2 (16)	2 (25)	0 (0)	0,273
(%)				
Classe funcional, n (%)				0,687
I	1 (11)	1 (14)	0 (0)	
II	5 (55)	4 (57)	1 (50)	
III	2 (22)	1 (14)	1 (50)	
IV	1 (11)	1 (14)	0 (0)	
Fração de ejeção do ventrículo	67 (60,7-	66.9 (60,7-70)	67,6(61,6-71,8)	0,358
esquerdo em % - mediana (IIQ)	70)			

*IIQ= Intervalo interquartil

Tabela 2. Análise multivariada com preditores de sinais de microembolia no 1º DTC

Variável	OR; IC 95%	P-valor
Idade	0,98; 0,953 – 1,01	0,293
Gênero	0,86; 0,39 – 1,88	0,708
Fração de ejeção	0,99; 0,97-1,02	0,568
Presença de Doença de Chagas	1,33; 0,60 – 2,95	0,474

Figura 8: Número de SME na linha de base (dia 0) e 7 dias em pacientes do grupo controle ou tratados com ácido acetilsalicílico (AAS).

