

Mecanismo causante de Acidente Vascular Cerebral Embólico na Cardiopatia Chagásica Crônica: Disfunção Autonômica, uma Hipótese de Trabalho

Causing Mechanisms of Embolic Strokes in Chagas Heart Disease: Autonomic Dysfunction, a Working Hypothesis

Roberto Coury Pedrosa¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Episódios de Alta Frequência Atrial e sua Associação com Eventos Isquêmicos Cerebrais em Pacientes Chagásicos

No Brasil, até o momento, a doença de Chagas (DC) ainda é um grande problema de saúde pública e causa frequente de cardiomiopatia chagásica crônica (CCC) e acidente vascular cerebral (AVC).¹ Ainda é a principal causa de DALYs — anos de vida ajustados por incapacidade (em 2016, de 141.640), uma medida de perda de saúde devido à carga de doenças fatais e não fatais.² A doença de Chagas está fortemente associada ao AVC embólico associado à doença de Chagas (AVC-DC)³ com uma incidência que varia de 0,56 a 2,67 por 100 pessoas/ano.^{4,5} Está intimamente relacionado à presença de CCC.⁶ O diagnóstico de DC pode ser estabelecido após ocorrência de AVC em cerca de 40% dos pacientes. Classicamente, a causa de AVC-DC era considerada cardioembólica, com trombo intracardíaco resultante de função ventricular deficiente e arritmia atrial. Os fatores de risco para AVC-DC incluem aneurisma apical, trombo de ventrículo esquerdo (VE), dilatação atrial importante, disfunção sistólica de VE, idade avançada e arritmia atrial.⁵ Embora seja verdade que a maioria dos AVC-DC é tromboembólica, outros tipos, incluindo a doença de pequenos vasos, entre outras (aterosclerose e AVC criptogênico), têm sido observadas.⁷ Hipóteses sobre os mecanismos desses AVCs não cardioembólicos incluem a presença de disfunção autonômica na maioria ou em todos os pacientes com CCC em estágios diversos.⁸ Com relação à disfunção autonômica, nosso grupo mostrou que pacientes com CCC, mesmo em estágios iniciais e sem disfunção cardíaca, apresentam sinais de um distúrbio do sistema nervoso parassimpático que se correlacionam significativamente com anormalidades da substância branca subcortical cerebral. Isso foi demonstrado por uma correlação inversa e significativa entre a variabilidade da frequência cardíaca reduzida (avaliada pelo teste de arritmia sinusal respiratória e a presença e o número de hiperintensidades da substância branca vistas em exames de ressonância magnética (RM) craniana. No total, 52% dos nossos pacientes apresentaram hiperintensidades na RM, em comparação com cerca de 13% na população geral. No entanto, não houve correlação com a hemodinâmica

cerebral, que foi testada com Doppler transcraniano, incluindo a vasorreatividade avaliada pelo índice de apneia. Com base nesses resultados, sugerimos que um sistema parassimpático funcionando adequadamente proteja o cérebro contra hiperintensidades da substância branca. Especulamos que o desequilíbrio entre os sistemas simpático e parassimpático poderia promover instabilidade elétrica do coração, que poderia contribuir para o AVC-DC não cardioembólico.⁹ Para responder se a disfunção parassimpática é um mediador das consequências neurológicas do CCC ou apenas um fator adjunto, realizamos outro estudo onde não foi encontrada correlação entre a presença de anticorpos circulantes funcionais séricos com atividade β -adrenérgica ou muscarínica e a função do sistema autônomo ou a presença de hiperintensidades da substância branca (observadas na ressonância magnética) em pacientes com CCC. Os anticorpos antirreceptores foram testados em corações isolados de coelhos. Concluímos que a disfunção autonômica é possivelmente um mediador das consequências neurológicas da CCC, aparentemente relacionadas com a promoção de arritmias atriais como epifenômenos de AVC.¹⁰ Uma característica importante da CCC é o fato de que nem todos os pacientes com fatores de risco para AVC-DC não cardioembólico terão AVC. O complicado desenvolvimento e patologia da doença, juntamente com as complexidades do ciclo de vida do parasita e suas interações com o hospedeiro, dificultam identificar qual grupo de pacientes com CCC é suscetível ao AVC. Embora não haja prova absoluta de que a disfunção autonômica seja sinônimo de AVC-DC não cardioembólico, ou seja, interromper a disfunção autonômica para prevenir AVC-DC não cardioembólico, há um consenso de que a disfunção autonômica cardíaca é necessária para essa ocorrência.

Nesta edição, Freitas et al.,¹¹ apresentara um estudo para ajudar a compreender uma apresentação clínica importante na CCC, ou seja, o AVC. Eles chamam a atenção para o mecanismo arritmico, particularmente a arritmia atrial. A justificativa é que não existe consenso sobre a contribuição dos episódios atriais de alta frequência nesse episódio. Para responder a essa pergunta, os autores realizaram um estudo longitudinal entre 2016 e 2017 para verificar a existência (ou não) de associação entre episódios atriais de alta frequência (EAAF) e AVE em pacientes com CCC crônica. Todos os 67 pacientes chagásicos tinham dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis (DCEIs) (92,5%, marcapassos e 7,5%, cardioversores-desfibriladores implantáveis) para monitorar a atividade atrial. EAAF foi considerado como frequência atrial ≥ 190 batimentos por minuto e duração ≥ 6 minutos e os eventos isquêmicos cerebrais foram identificados

Palavras-chave

Acidente Vascular Cerebral; Cardiopatia Chagásica.

Correspondência: Roberto Coury Pedrosa •

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cardiologia - R. Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255. CEP 21941-913, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ - Brasil
E-mail: coury@hucff.ufrj.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200481>

por exames de tomografia computadorizada (TC) craniana. Os resultados foram resumidos e analisados nos grupos com e sem episódios atriais de alta frequência.

Idade média de $63,6 \pm 9,2$ anos, acompanhamento de $98 \pm 28,8$ dias; e 11,9% dos pacientes tinham EAFs ≥ 6 min. A TC mostrou eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em 16,4% dos pacientes, 63,6% dos quais tinham EAFs ≥ 6 min na análise dos DCEIs. Idade avançada [OR 1,12 (IC 95% 1,03–1,21; $p < 0,009$)] e a presença de EAFs ≥ 6 minutos [OR 96,2 (IC 95% 9,4–987,4; $p < 0,001$)] foram preditores independentes para eventos isquêmicos. Eles concluíram que os EAFs detectados pelos DCEIs estavam associados à presença de eventos isquêmicos cerebrais silenciosos em pacientes chagásicos.

A interpretação desses resultados deve levar em consideração o pequeno número de pacientes previamente mencionado pelos autores, fatores de confusão não controlados e a incerteza introduzida pelo grande intervalo de confiança de 95% observado nos pacientes com EAFs ≥ 6 minutos. Diferentes estágios de CCC foram possivelmente utilizados, pois há um amplo espectro de manifestações clínicas e patológicas nos pacientes com CCC levando a diferentes perfis de pacientes incluídos nos grupos.¹² Possivelmente, o estudo se refere a AVC-DC não cardioembólico, uma vez que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e o diâmetro atrial (DA) esquerdo eram normais (apenas 27,3% $DA \geq 40$ mm) e não contém nenhuma informação sobre a existência de trombo intracardíaco e aneurisma apical. Uma questão importante é que o nível de AVC-DC não cardioembólico relatado foi muito alto para um acompanhamento médio de apenas 3 meses. Não temos conhecimento de nenhum estudo ou registro que mostre uma incidência tão elevada em pacientes com CCC de idade e

características clínicas semelhantes.^{4,5} Outra questão importante é a aplicabilidade clínica do estudo, uma vez que seu principal resultado não altera a tomada de decisão em pacientes com CCC. Não há evidências de que os pacientes com AVC-DC não embólico devam ser submetidos a uma investigação diagnóstica diferente de outros pacientes com AVC e agentes antiplaquetários para AVC-DC não cardioembólico. Faltam dados concretos sobre tratamentos eficazes neste subgrupo bastante grande de pacientes. No entanto, é importante entender por que esses pacientes sem disfunção sistólica do ventrículo esquerdo evidente (FEVE $58,5 \pm 14,1$) pareciam ter aumento da incidência de AVC-DC não embólico. Uma possível explicação é a presença de disfunção autonômica observada em pacientes com CCC não dilatada, que está relacionada à redução dos índices de variabilidade cardíaca vagal. A disfunção cardíaca vagal pode ocorrer mesmo em pacientes com CCC nos estágios iniciais, mas piora à medida que a função ventricular esquerda se deteriora com a progressão da doença^{13,14} e um sistema parassimpático funcionando adequadamente para proteger o cérebro contra AVC-DC não cardioembólico.

Embora diversos aspectos do AVC-DC não embólico na CCC tenham sido elucidados nas últimas décadas, importantes questões permanecem sem solução quanto aos seus mecanismos. Embora alguns estudos na área pré-clínica tenham documentado o papel dos distúrbios da modulação autonômica no AVC-DC não cardioembólico, trata-se ainda de hipóteses preliminares e os aspectos translacionais desses estudos não foram totalmente alcançados. Um melhor entendimento da função da modulação autonômica na gravidade clínica do AVC-DC não embólico na CCC é uma área importante de pesquisa para estudos futuros.

Referências

1. Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, Bern C, Bolger AF, Echeverría LE et al. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;138:e169-209.
2. Martins-Melo FR, Carneiro M, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Ribeiro ALP, Werneck GL. The burden of Neglected Tropical Diseases in Brazil, 1990-2016: A subnational analysis from the Global Burden of Disease Study 2016. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(6): e0006559
3. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Melo M. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognized cause of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:516-8.
4. Sousa AS, Xavier SS, Freitas GR, Hasslocher-Moreno A. Prevention strategies of cardioembolic ischemic stroke in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. 2008;91(5):306-10.
5. Nunes MC, Kreuser LJ, Ribeiro AL, Sousa GR, Costa HS, Botoni FA, et al. Prevalence and risk factors of embolic cerebrovascular events associated with Chagas heart disease. *Glob Heart*. 2015; 10(3):151-7.
6. Cardoso RN, Macedo FY, Garcia MN, Garcia DC, Benjo AM, Aguiar D, et al. Chagas cardiomyopathy is associated with higher incidence of stroke: a meta-analysis of observational studies. *J Card Fail*. 2014; 20(12):931-8.
7. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Nunes LG. Chagasic cardiomyopathy is independently associated with ischemic stroke in Chagas disease. *Stroke*. 2005;36(5):965-70.
8. Py MO. Neurologic Manifestations of Chagas Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(8):536-42.
9. Py MO, Pedrosa RC, Silveira J, Medeiros A, André C. Neurological manifestations in Chagas disease without cardiac dysfunction: correlation between dysfunction of the parasympathetic nervous system and white matter lesions in the brain. *J Neuroimaging* 2009;19(4):332-6.
10. Py MO, Maciel L, Pedrosa RC. The presence of antiautonomic membrane receptor antibodies do not correlate with brain lesions in Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(3):633-8.
11. Freitas EL, Sampaio E, Oliveira MMC, Oliveira LH, Guimarães MSS, Pinheiro JC, et al. Episódios de alta frequência atrial e sua associação com eventos isquêmicos cerebrais em pacientes chagásicos. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(6):1072-1079
12. Benziger CP, do Carmo GAL, Ribeiro ALP. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. *Cardiol Clin*. 2017;35(1):31-47.
13. Cunha AB, Cunha DM, Pedrosa RC, Flammini F, Silva AJ, Saad EA et al. Norepinephrine and heart rate variability: a marker of dysautonomia in chronic Chagas cardiopathy. *Rev Port Cardiol*. 2003; 22: 29-52.
14. Landesmann MC, da Fonseca LM, de B Pereira B, do Nascimento EM, Rosado-de-Castro PH, de Souza SA et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine cardiac imaging as a method to detect early sympathetic neuronal dysfunction in chagasic patients with normal or borderline electrocardiogram and preserved ventricular function *Clin Nucl Med*. 2011;36(9):757-61.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons