



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Ivani Rodrigues Glass

**CARACTERÍSTICAS HEMODINÂMICAS CEREBRAIS NÃO INVASIVAS EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA DO MUNICÍPIO DE
UMBAÚBA, ESTADO DE SERGIPE**

Aracaju
2018

Ivani Rodrigues Glass

**CARACTERÍSTICAS HEMODINÂMICAS CEREBRAIS NÃO INVASIVAS EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA DO MUNICÍPIO DE
UMBAÚBA, ESTADO DE SERGIPE**

Tese apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como parte dos requisitos para obtenção de Título de Doutorado em Ciências da Saúde.

Orientadora:
Profa. Dra. Ângela Maria da Silva

Aracaju
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA BISAU
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Glass, Ivani Rodrigues

G549c Características hemodinâmicas cerebrais não invasivas em indivíduos com doença de chagas crônica do município de Umbaúba, estado de Sergipe / Ivani Rodrigues Glass ; orientadora Ângela Maria da Silva. – Aracaju, 2018.

64 f. : il.

Tese (doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, 2018.

1. Doença de Chagas. 2. Doppler Transcraniano. 3. Trypanosoma cruzi. 4. Prevalência. I. Silva, Ângela Maria da, orient. II. Título.

CDU 61

Ivani Rodrigues Glass

**CARACTERÍSTICAS HEMODINÂMICAS CEREBRAIS NÃO INVASIVAS EM
INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA DO MUNICÍPIO DE
UMBAÚBA, ESTADO DE SERGIPE**

Tese apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação de Ciência da Saúde da Universidade Federal de Sergipe como parte dos requisitos para obtenção de Título de Doutorado em Ciências da Saúde.

APROVADA em 20 de setembro de 2018

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Maria da Silva

Prof. Dr. Marcos Antônio Prado Nunes- UFS

Profa. Dra Vera Maria Silveira de Azevedo- UFS

Prof. Dr. Carlos Anselmo Lima- UFS

Profa. Dra. Sonia Oliveira Lima - Universidade Tiradentes-UNIT

Aracaju
2018

DEDICATÓRIA

A DEUS por manter acesa a esperança de alcançar meus objetivos e permitir que as dificuldades, os obstáculos e os desânimos fossem vencidos durante essa trajetória.

A minha mãe pelos ensinamentos de vida.
Ao meu filho e meu marido pela paciência, incentivo e amor durante todo esse período de estudos.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora, Profa. Dra. Ângela Maria da Silva, pela confiança depositada na minha pessoa, e por ter me dado a chance de trabalhar neste projeto.

A todos os participantes dos povoados estudados em Umbaúba pela confiança depositada e carinhosa acolhida.

Aos agentes comunitários, enfermeiros e pessoal das escolas em Umbaúba, onde fizemos todo o trabalho de campo, que não media esforços para nos ajudar.

A secretaria de saúde e prefeitura de Umbaúba pelo apoio fornecido e por toda a colaboração prestada.

Ao meu amigo Allan D. Santos, me ajudou em todas as partes do trabalho de campo, desde a logística até a finalização da escrita da dissertação. Você é um amigo pra toda hora.

A Isabela e Ana Elizabeth que me auxiliaram no trabalho de campo e exame clínico dos pacientes.

Aos funcionários do hospital Universitário pelo carinho, presteza e pela contribuição na realização dos exames.

A Cliomar do LACEN pela acolhida calorosa quando da realização da sorologia.

A Dr. Paulo Seibnitz pela disposição nas leituras das radiografias.

A Dra. Geodete Batista pela paciência e carinho na realização e leitura dos exames cardiológicos.

A Dr Hyder Aragão pela realização do exame neurológico, análise dos resultados. Sua colaboração foi essencial a minha pesquisa.

Ao meu amigo-irmão Marcos Albuquerque, sempre pronto a me ajudar. Obrigada pelas palavras de bravura, carinho e Fé nos momentos mais difíceis.

RESUMO

GLASS, Ivani Rodrigues. **Características hemodinâmicas cerebrais não invasivas em indivíduos com Doença de Chagas crônica do município de Umbaúba, Estado de Sergipe.** 2018.

A doença de Chagas é endêmica numa região que abrange desde o México até a Argentina. No Brasil, atualmente predominam os casos crônicos com aproximadamente dois milhões de indivíduos infectados. O acometimento do sistema nervosa central, desencadeando acidente vascular cerebral (AVC) nos indivíduos chagásicos com miocardiopatia tem ocorrido em alta incidência, geralmente em decorrência de êmbolos cardíacos originados de aneurisma apical, trombos murais e fibrilação atrial. Entretanto, a ocorrência de AVC também pode advir de indivíduos com doença de Chagas (DC) mesmo sem história de cardiopatia. Este estudo tem por objetivo avaliar a hemodinâmica cerebral nos indivíduos com diagnóstico sorológico para DC por meio do Doppler Transcraniano (DTC) nas diversas formas crônicas da doença. Foi realizado um estudo transversal em doze povoados da zona rural do município de Umbaúba, Estado de Sergipe, onde 617 indivíduos responderam a um questionário sobre as condições sócio epidemiológicas e coletado amostra de sangue para realização de sorologia para *Trypanosoma cruzi*. Houve uma prevalência de 12,1% (75/617) de soropositividade para DC, 64% apresentavam nível de escolaridade primária e 33,3% eram analfabetos, 78,7% trabalhavam na lavoura e 92% tinham renda familiar de até um salário mínimo. Desses indivíduos soropositivos, 71 foram submetidos ao exame clínico e realização de eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax e radiografia contrastada de esôfago e cólon para determinar a forma clínica da DC. Para a realização do DTC, participaram 96 indivíduos, 59 soropositivos para DC e 37 soronegativos. Esses indivíduos tiveram uma média de idade de 54 ± 11 anos e sexo feminino em 62,5%. Dentre as formas clínicas crônicas da DC, 22 indivíduos estavam na forma indeterminada, 17 cardíaca, 16 cardiodigestiva e 4 digestiva. Os valores da velocidade média da artéria cerebral média (VMACM) e do índice de pulsatilidade não apresentaram alteração nos indivíduos examinados. Correlacionando a velocidade média da artéria cerebral média com a idade e as formas clínicas da doença de Chagas e o controle, foi observado que nas formas cardíaca, indeterminada e controle houve redução da VMACM com o aumento da idade de maneira semelhante. Entretanto com as formas cardiodigestiva e digestiva ocorreu o contrário, elevação da VMACM com o aumento da idade. Não foram evidenciados sinais de microêmbolos. O presente estudo não demonstrou alteração da hemodinâmica cerebral entre as formas crônicas clínicas e o controle, provavelmente em decorrência dos indivíduos com DC estarem numa fase controlada da doença, não apresentando durante a pesquisa sintomas ou sinais cardíacos.

Palavras-chaves: Doença de Chagas. Doppler Transcraniano. Sorologia para *Trypanosoma cruzi*. Prevalência.

ABSTRACT

GLASS, Ivani Rodrigues. **Noninvasive cerebral hemodynamic characteristics in individuals with chronic Chagas disease in the municipality of Umbaúba, State of Sergipe.** 2018.

Chagas disease is endemic in a region from Mexico to Argentina. In Brazil, chronic cases predominate with approximately two million infected individuals. Central nervous system involvement, triggering stroke in chagasic patients with myocardopathy, has occurred in high incidence, usually due to cardiac emboli originating from apical aneurysm, mural thrombi and atrial fibrillation. However, the occurrence of stroke can also occur in individuals with Chagas disease (CD) even without a history of cardiopathy. This study aims to evaluate cerebral hemodynamics in individuals with serological diagnosis for CD through Transcranial Doppler (TCD) in the various chronic forms of the disease. A cross-sectional study was carried out in twelve settlements in the rural area of municipality of Umbaúba, State of Sergipe, where 617 individuals answered a questionnaire on socio-epidemiological conditions and collected blood sample for the performance of serology for *Trypanosoma cruzi*. There was a prevalence of 12.1% (75/617) of seropositivity for CD, 64% had a primary school level and 33.3% were illiterate, 78.7% worked in agriculture and 92% had a family income of up to one minimal salary. Of these seropositive individuals, 71 underwent clinical examination and electrocardiogram, echocardiogram, chest X-ray, and contrast-enhanced radiography of the esophagus and colon to determine the clinical form of CD. For the TCD, 96 individuals participated, 59 seropositive for CD and 37 seronegative. These individuals had a mean age of 54 ± 11 years and female sex in 62.5%. Among the chronic clinical forms of CD, 22 individuals were in the indeterminate, 17 cardiac, 16 cardiodigestive and 4 digestive forms. The values of mean velocity of the middle cerebral artery (MVMCA) and pulsatility index did not change in the individuals examined. Correlating the mean velocity of the middle cerebral artery with the age and clinical forms of Chagas disease and control, it was observed that in the cardiac and indeterminate forms and control there was a reduction of the MVMCA with the increase of the age in a similar way. However, with the cardiodigestive and digestive forms, the opposite occurred, increasing MVMCA with increasing age. No signs of microemboli were evident. The present study did not show alteration of the cerebral hemodynamics among the clinical chronic forms and control, probably due to individuals with CD being in a controlled phase of the disease, not presenting during the research symptoms or cardiac signals.

Key-words: Chagas disease. Transcranial Doppler. Serology for *Trypanosoma cruzi*. Prevalence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa da América do Sul, Brasil, Estado de Sergipe, município de Umbaúba e os povoados estudados.	28
Figura 2	Prevalência dos indivíduos chagásicos conforme faixa etária (anos) e gênero.	35
Figura 3	Média de idade entre os indivíduos soropositivos e negativos.....	36
Figura 4	Porcentagem dos indivíduos soropositivos de acordo com as formas clínicas	38
Figura 5	Alterações eletrocardiográficas encontradas nos indivíduos soropositivos para doença de Chagas	40
Figura 6	Porcentagem dos indivíduos soropositivos de acordo com as alterações digestivas	41
Figura 7	A: Radiografia contrastada de megaesôfago	41
	B: Radiografia contrastada de megacólon.....	41
Figura 8	Gráfico de correlação da velocidade média da artéria cerebral média direita e esquerda dos indivíduos soropositivos e controle em relação as formas clínicas da doença de Chagas e a idade.....	44
Figura 9	Relação do índice de pulsatilidade da artéria cerebral média direita e esquerda dos indivíduos soropositivos e controle com a forma clínica crônica da doença de Chagas.....	44

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Classificação de Rezende	18
Quadro 2	Etapas para realização do estudo.....	29
Tabela 1	Distribuição dos indivíduos positivos para doença de Chagas de acordo com os povoados de Umbaúba pesquisados.....	35
Tabela 2	Aspectos sócio demográficos e epidemiológicos dos indivíduos positivos e negativos para <i>T. cruzi</i> em Umbaúba.....	37
Tabela 3	Características clínicas e sócio epidemiológicas de acordo com as formas clínicas de 71 pacientes com Doença de Chagas.....	39
Tabela 4	Distribuição das formas clínicas da doença de Chagas segundo a faixa etária em 71 indivíduos	39
Tabela 5	Características clínicas e sócio demográficas de acordo com a forma clínica dos indivíduos chagásicos e controle submetidos ao DTC em Umbaúba, SE, Brasil	42
Tabela 6	Valores de velocidades e índices de pulsatilidade das artérias cerebrais médias direita e esquerda medidas pelo DTC em indivíduos chagásicos e controle (média e valores mínimos e máximos)	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA	Artéria cerebral anterior
ACM	Artéria Cerebral Média
ACMD	Artéria Cerebral Média Direita
ACME	Artéria Cerebral Média Esquerda
AVC	Acidente Vascular Cerebral
DC	Doença de Chagas
DTC	Doppler Transcraniano
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HAI	Hemaglutinação Indireta
IFI	Imunofluorescência Indireta
IFN γ	Interferon Gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IP	Índice Pulsatilidade
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
T. cruzi	Trypanosoma Cruzi
TNF α	Fator de Necrose Tumoral
VMACM	Velocidade Média da Artéria Cerebral Média
VM	Velocidade Média

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1 Epidemiologia	13
2.2 Mecanismos de Transmissão	13
2.3 Manifestações Clínicas.....	15
2.4 Diagnóstico Laboratorial.....	18
2.5 Tratamento	19
2.6 Aspectos Neurológicos.....	20
2.7 Doppler Transcraniano	22
3 OBJETIVOS	26
3.1 Objetivo Geral	26
3.2 Objetivos Específicos	26
4 MÉTODOS	27
4.1 Desenho do Estudo e Amostra da População.....	27
4.2 Localização e Características da Área de Estudo	27
4.3 Critérios de Inclusão	28
4.4 Critérios de Exclusão	29
4.5 Seleção e Recrutamento dos Indivíduos	29
4.6 Avaliação Laboratorial	30
4.7 Exame Clínico e Exames Complementares	31
4.8 Exame Neurológico com Doppler Transcraniano	32

4.9	Análise Estatística	33
4.10	Considerações Éticas	33
5	RESULTADOS	34
5.1	Características dos Participantes Estudados	34
5.2	Prevalência e Características dos Indivíduos Infectados	34
5.3	Classificação das Formas Crônicas da DC	37
5.4	Características da Hemodinâmica Cerebral através do DTC	41
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÕES	50
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXOS	

1 INTRODUÇÃO

A tripanossomíase americana, também conhecida como doença de Chagas, é uma zoonose causada pelo protozoário hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS,1909), considerada uma das patologias de mais larga distribuição no continente americano (MALAFAIA e RODRIGUES, 2010; VINHAES e DIAS, 2000). Carlos Justiniano Ribeiro Chagas em 1909, descobriu o vetor (gênero *Triatoma*), seu agente etiológico, a doença, os reservatórios domésticos e silvestres e os animais de laboratório suscetíveis à infecção (COURA e cols,1997).

O envolvimento do sistema nervoso central pelo *Trypanosoma cruzi* foi primeiro descrito por Carlos Chagas em 1911 (CHAGAS,1911), baseado nos estudos histopatológicos de Gaspar Viana (1911) em pacientes na fase aguda da doença. Esta fase, geralmente de caráter assintomático, pode apresentar encefalite associado a miocardite cursando com elevada morbimortalidade. Na forma cardíaca crônica tem sido observado por diversos autores a ocorrência de acidente vascular cerebral em pacientes com sorologia positiva para doença de Chagas, decorrente principalmente de arritmias, falência cardíaca e tromboembolismo (CAROD-ARTAL, 2003; WACKERMANN, 2008; CÓRDOVA et al., 2010). Em estudo realizado por Nunes et al. (2015) a prevalência de evento cerebrovascular isquêmico em indivíduos chagásicos cardiopatas foi de 20%.

A motivação do presente estudo se deveu à observação em estudo prévio (GLASS,2012) no município de Umbaúba de número considerável de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* sem assistência adequada. Assim pesquisar a ocorrência de alterações cerebrais nesta população poderia trazer benefícios em prol da saúde dos indivíduos. Portanto, o estudo se baseou em fazer um levantamento de prevalência da população infectada pelo parasito em diversos povoados do município de Umbaúba, descrever as características da hemodinâmica cerebral por meio do Doppler transcraniano e dar seguimento aos indivíduos que apresentassem alguma anormalidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia

A doença de Chagas é endêmica em 21 países da América Latina, desde o México até o sul da Argentina, sendo estimado a existência de 8 milhões de infectados ao redor do mundo, dos quais dois milhões somente no Brasil, cerca de dez mil morrem todos os anos como resultado da doença e 25 milhões de pessoas estão sob risco de adquirir a doença (WHO, 2017). Entretanto, devido a migração de pessoas infectadas são registrados casos em países não endêmicos, como Estados Unidos da América (oriundos principalmente do México), Canadá, alguns países europeus, como Espanha, que apresenta o segundo maior número de imigrantes, originados do Equador, Argentina, Bolívia e Peru, e no oeste do Pacífico (GASCON, BERN, PINAZO,2010).

O inquérito de soroprevalência da infecção na população humana e de inquérito entomológico iniciados em meados da década de oitenta mostraram como o Brasil se comportava frente à doença de Chagas. As cinco principais espécies de triatomíneos com participação direta na transmissão domiciliar eram *Triatoma infestans*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma pseudomaculata*, *Triatoma sordida* e *Panstrongylus megistus*. A prevalência da infecção chagásica na população rural era de 4,2%, com mais altos coeficientes em Minas Gerais (8,8%), Rio Grande do Sul (8,8%), Goiás (7,4%), Sergipe (5,9%) e Bahia (5,4%) (SILVEIRA et al., 2011; SILVEIRA, 2011). Em uma revisão sistemática foi demonstrado uma queda da prevalência para 2,4% a partir do ano 2000 (MARTINS – MELO et al., 2014).

2.2 Mecanismos de Transmissão

A doença de Chagas é uma parasitose causada por um protozoário flagelado, o *Trypanosoma cruzi* (CHAGAS, 1909), de natureza endêmica e evolução essencialmente crônica. É transmitida por insetos hemípteros reduvídeos hematófagos. No sangue dos vertebrados, o *T. cruzi* se apresenta sob a forma de tripomastigota, e nos tecidos sob a forma amastigota. No tubo digestivo dos insetos vetores, ocorre um ciclo com a transformação das tripomastigotas sanguíneas em epimastigotas, que depois se diferenciam em tripomastigotas metacíclicas, que são

as formas infectantes acumuladas nas fezes ou urina dos insetos (BRASIL, 2012; LANA, TAFURI, 2010).

Os mecanismos de transmissão da doença de Chagas humana correspondem à transmissão pelo vetor, transfusão de sangue e congênita. Consideram-se alternativas as demais vias descritas como a oral, acidente de laboratório e por transplantes de órgãos (DIAS et al., 2011).

A transmissão vetorial é a mais importante via de transmissão, e acontece pelo contato do homem suscetível com as excretas contaminadas dos triatomíneos, também conhecidos como “barbeiros” ou “chupões”. Esses, ao picarem os vertebrados, em geral defecam após o repasto, eliminando formas infectantes de tripomastigotas metacíclicos, que penetram pelo orifício da picada ou por solução de continuidade deixada pelo ato de coçar (BRASIL, 2012). A principal forma de controle da doença faz-se através de ações de combate químico sistemático aos insetos vetores e/ou melhorias habitacionais, complementadas por rigorosa seleção de doadores de sangue (DIAS, 2007).

A transmissão transfusional foi o mecanismo mais importante de propagação da doença em áreas endêmicas ao longo das décadas de 80 e 90 (MORAES-SOUZA e FERREIRA-SILVA, 2011). No Brasil, estima-se que cerca de 70% dos “chagásicos” já vivem no espaço urbano (DIAS, 2007). Em consequência da interrupção da transmissão vetorial, tornam-se cada vez mais raros os doadores infectados de baixa idade. Com a melhoria dos serviços de banco de sangue na cobertura sorológica, a taxa de transmissão por transfusão reduziu consideravelmente (MORAES-SOUZA e FERREIRA-SILVA, 2011; DIAS e AMATONETO, 2011).

No Brasil, entre 2005 e 2013, foram contabilizados 112 surtos de doença de Chagas aguda, envolvendo em sua totalidade 35 municípios da Região Amazônica. A fonte provável de infecção foi a ingestão de alimentos contaminados com *T. cruzi*, entre eles: açaí, bacaba, jaci (coquinho), suco de caldo de cana e o palmito de babaçu. A maioria dos surtos ocorreu nos estados do Pará 75,9% e Amapá 12,5% e, em menores proporções, nos estados do Amazonas 4,5%, Tocantins 1,8% e Bahia 1,8% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

2.3 Manifestações Clínicas

As diferentes manifestações clínicas e patológicas da doença de Chagas no homem se devem a maior ou menor eficiência da resposta imune do hospedeiro dirigida ao parasita que irá controlar os níveis parasitêmicos na fase aguda da infecção e assim, limitar os danos teciduais durante a fase crônica (ALIBERTI et al., 1996; MONCAYO e ORTIZ YANINE, 2006).

Como ocorre em outras parasitoses, a infecção por *T. cruzi* sensibiliza diferentes compartimentos do sistema imune, levando ao aparecimento de respostas humorais e celulares específicas contra o parasita (SACKS e SHER, 2002). A mobilização do sistema imune é importante, mas não é capaz de eliminar totalmente o parasita do organismo do hospedeiro (BRENER et al., 2000), o que contribui para o aparecimento das manifestações crônicas (BUSTAMANTE et al., 2007). Em consequência, o parasita passa a ser continuamente combatido e tem a sua multiplicação reduzida nos tecidos do hospedeiro.

A infecção pelo *T. cruzi* ocorre em duas etapas sucessivas, a fase aguda e a fase crônica. A fase aguda pode durar de 6 a 8 semanas (MONCAYO, 2003; WHO, 2002). Nessa fase da doença os sinais podem aparecer no próprio lugar onde se deu a contaminação pelas fezes do inseto. Estes sinais, quando presentes, aparecem aproximadamente de 4 a 6 dias após a infecção e se caracterizam por um edema bipalpebral unilateral (Sinal de Romaña) quando o *T. cruzi* penetra na conjuntiva; ou quando ao nível da pele, geralmente nos braços, pernas ou rosto, a lesão assemelha-se a um furúnculo ou a uma mancha avermelhada (Chagoma de Inoculação). Quase sempre ocorre infartamento ganglionar satélite, próximo aos locais de porta de entrada. A manifestação mais comum é a febre, usualmente prolongada, constante e não muito elevada (BRASIL, 2012; LANA, TAFURI, 2010). Esta forma somente é reconhecida em 1 a 2% dos indivíduos infectados. Nessa fase os sinais e sintomas podem desaparecer espontaneamente, evoluindo para a fase crônica, ou progredir para formas agudas graves, que podem levar ao óbito (WHO, 2002).

A fase crônica pode apresentar-se como forma indeterminada, cardíaca, digestiva ou mista (cardiodigestiva) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). A forma indeterminada é a mais frequente, ocorre ao redor de 50 a 70% dos indivíduos infectados (WHO, 2002; IANNI et al., 1998). Os pacientes apresentam sorologia e/ou

exames parasitológicos positivos para *Trypanosoma cruzi*, mas não manifestam sintomas, sinais físicos ou evidências de lesões orgânicas (cardíacas e extracardíacas) ao eletrocardiograma (ECG) e na radiografia de tórax, bem como em outros estudos radiológicos do esôfago e cólon (RIBEIRO e ROCHA, 1998; WHO, 2002; MONCAYO, 2003). Ressalta-se que não há a necessidade de utilização de outros exames complementares, além daqueles já indicados previamente, para a definição desta forma (DIAS et al., 2016). Enquanto alguns pacientes permanecem nessa forma indefinidamente, 2 a 5% podem evoluir anualmente para uma das formas clínicas manifestas da doença (DIAS, 1989). Esta forma indeterminada pode durar até 30-40 anos, ao cabo da qual uma fração igual a 30-40% dos pacientes desenvolverá a forma cardíaca (DIAS, 1989; RASSI et al., 2009; Pérez-Molina e Molina, 2018).

Na forma cardíaca, o acometimento cardíaco vai desde a presença de anormalidades silenciosas, registradas em exames complementares sofisticados, até formas graves, como a insuficiência cardíaca refratária, arritmias complexas, aneurismas de ventrículo, tromboembolismo ou a morte súbita (MARIN-NETO et al., 2007). Os eventos embólicos são favorecidos por combinação de vários fatores, sendo os mais relevantes a estase venosa, a redução do débito cardíaco e a trombose mural intracardíaca, favorecida pelas discinesias ventriculares localizadas (por exemplo, aneurisma apical), dilatação das câmaras cardíacas e fibrilação atrial em estádios mais avançados da cardiopatia (DIAS et al., 2016). A doença de Chagas representa a primeira causa de lesões cardíacas em adultos jovens economicamente produtivos nos países endêmicos da América Latina (MONCAYO, 2003; WHO, 2002).

A presença de alterações eletrocardiográficas constitui elemento fundamental na caracterização de comprometimento cardíaco significativo na doença de Chagas (ANDRADE et al., 2011). As alterações mais comuns são bloqueio de ramo direito, bloqueio divisional anterosuperior esquerdo, bloqueios átrio-ventriculares, bradicardia sinusal, arritmias ventriculares polimórficas e alterações de ondas T e Q. A combinação bloqueio de ramo direito e bloqueio divisional anterosuperior esquerdo é considerado típico da doença cardíaca chagásica (RASSI Jr, RASSI, MARIN-NETO, 2010). Através do ECG convencional de 12 derivações, é possível

estabelecer, o grau de comprometimento cardíaco e a rotina de avaliação do portador de cardiopatia chagásica (DIAS et al.,2016).

O ecocardiograma é o exame de escolha para a avaliação da função miocárdica. Na cardiopatia chagásica crônica estabelecida possibilita informações importantes das dimensões cavitárias, contratilidade segmentar e global ventricular, função diastólica, presença de aneurismas e trombos intracavitários (FONSECA e MARTINS, 2010). Nos estágios iniciais da cardiomiopatia, em 15% dos pacientes pode-se observar anormalidades da contração segmentar de ventrículo esquerdo (PAZIN-FILHO et al., 2006).

A forma digestiva abrange as repercussões da doença no trato gastrointestinal, dentre as quais sobressaem as alterações de motilidade do esôfago e do cólon, resultando em megaesôfago e megacólon endêmicos. Verifica-se aumento do diâmetro das vísceras ocas em proporção ao estágio evolutivo da afecção. Essas alterações são resultantes da destruição de células neurais do plexo mioentérico causando distúrbios de motilidade, acalásia do esfíncter esofágico inferior e do complexo muscular esfínteriano anal (FIGUEIREDO et al., 2002).

O comprometimento do trato digestivo na doença de Chagas no Brasil ocorre com frequência variável de 3,1% a 13%, dependendo da área endêmica estudada (PENARANDA-CARRILLO, 2006). Ocorre mais frequentemente na região central do país, compreendendo parte dos estados de Minas Gerais, Goiás, São Paulo, Bahia e sul do Piauí, sendo excepcional nos países situados acima da linha equatorial, como a Venezuela e os países da América Central. Na região central do Brasil o megacólon constitui a afecção mais frequente da forma digestiva (MOREIRA et al., 1983).

O megaesôfago chagásico pode apresentar-se em diferentes estágios evolutivos (Quadro 1). A manifestação clínica inicial quase sempre é representada pela disfagia, podendo associar-se a dor epigástrica ou retroesternal, regurgitação, soluço, ptialismo e hipertrofia das glândulas salivares, notadamente das parótidas. Tosse e sufocação noturna podem estar presentes, sendo causadas por broncoaspiração de alimentos regurgitados (CREMA et al., 2003).

Quadro 1. Classificação de Rezende

Grau I	O esôfago apresenta dificuldade de esvaziamento e leve hipotonia, surtos de ondas terciárias, e não há dilatação do órgão.
Grau II	Já aparece o aspecto de contração da musculatura da cárdia (acalasia). O esôfago apresenta de leve a moderado aumento do calibre, as ondas terciárias são mais frequentes.
Grau III	O esôfago tem evidente aumento do calibre. A porção distal apresenta o clássico aspecto de “bico de pássaro”. Há casos (maioria) com acinesia total do esôfago que sofrem violentas contrações da musculatura circular.
Grau IV	Observa-se, além das alterações descritas para o grau III, dilatação intensa do esôfago, que parece se apoiar na hemicúpula frênica direita. Este aspecto é chamado de “dolicomegaesôfago”.

No megacólon, na quase totalidade dos casos, dilatação e alongamento colônicos predominam no sigmóide. O reto apresenta-se igualmente dilatado em cerca de 90% dos casos e os demais segmentos estão afetados apenas em poucos casos (FIGUEIREDO, 2002). Entre os sintomas destacam-se obstipação intestinal de instalação lenta e insidiosa e de evolução progressiva (MOREIRA et al., 1983). O diagnóstico geralmente é feito tardiamente. Usualmente ocorre associação com o megaesôfago, o que pode agravar a desnutrição (LANA e TAFURI, 2010).

2.4 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial da doença de Chagas pode ser feito por métodos parasitológicos, imunológicos e biologia molecular. Pode ser realizado mediante a pesquisa do *T. cruzi* pela busca do parasito por processos diretos e indiretos e mais frequentemente, pela resposta imune do hospedeiro através da detecção de imunoglobulina G (IgG) anti-*T. cruzi* no soro de pacientes chagásicos crônicos por meio da realização de diversos métodos imunológicos (MEIRA et al., 2002).

Os critérios laboratoriais de definição de doença de Chagas na fase aguda é o critério parasitológico, que é definida pela presença de parasitos circulantes demonstráveis no exame direto do sangue periférico (exame a fresco, esfregaço, gota espessa). Quando houver presença de sintomas por mais de 30 dias, são recomendados métodos de concentração devido ao declínio da parasitemia (teste de Strout, micro-hematócrito, creme leucocitário). O critério sorológico pela presença de anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgM, é, particularmente realizada, quando

associada a alterações clínicas e epidemiológicas sugestivas da doença (DIAS et al., 2016).

Na fase crônica, os métodos parasitológicos indiretos mostram uma alta especificidade, mas são limitados em termos da sensibilidade devido à baixa parasitemia, onde são detectados somente 20-50% dos indivíduos infectados, resultando em alguns falsos-negativos (GOMES et al., 2001; MEIRA et al., 2002). Diante disso, esses testes são apenas utilizados na fase crônica, para a confirmação de casos de sorologia duvidosa, aferição da parasitemia visando o tratamento etiológico, controle de cura ou isolamento da cepa do parasito. Nessas situações, os métodos indiretos são os mais apropriados, já que se baseiam na multiplicação do parasito por hemocultura, xenodiagnóstico ou através da detecção de DNA do *T. cruzi* por cadeia de polimerase (PCR) (LANA, TAFURI, 2010).

Considera-se indivíduo infectado na fase crônica aquele que apresenta anticorpos anti-*T. cruzi* da classe IgG detectados por meio de dois testes sorológicos de princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas (GOMES et al., 2001; MEIRA et al., 2002; BRASIL, 2005; OLIVEIRA-MARQUES et al., 2005; BORGES et al., 2006). Os testes geralmente utilizados são o ELISA – teste imunoenzimático, o Hemaglutinação Indireta (HAI) e a Imunofluorescência Indireta (IFI), (AMATO NETO et al., 2002).

2.5 Tratamento

O tratamento etiológico da doença de Chagas é formalmente indicado durante a fase aguda e também tem sido recomendado na fase crônica recente, definida com menos de 10 anos de infecção, que na prática é restrita a crianças em idade escolar (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Para a fase crônica de maior duração, o tratamento tem sido indicado na forma indeterminada e nas formas cardíacas leves e digestivas. Não há evidências de benefícios nas formas avançadas, quanto à evolução clínica das mesmas. A regressão de lesões inflamatórias e fibróticas, já observada em estudos experimentais, ainda não foi confirmada na clínica. No tratamento etiológico, quando há negativação da sorologia, na fase crônica, esta ocorre tardiamente, após dez ou vinte anos do tratamento (DIAS et al., 2016).

No Brasil, o benzonidazol é a única droga atualmente disponível para o tratamento específico da doença de Chagas. O nifurtimox, existente na América Central, pode ser utilizado como alternativa em caso de intolerância ao benzonidazol. No caso de falha terapêutica com uma das drogas, apesar de eventual resistência cruzada, a outra pode ser tentada. A dose indicada varia de acordo com a idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010; DIAS et al., 2016).

Não existe vacina contra a doença de Chagas e a melhor maneira de enfrentá-la ainda é por meio da prevenção e do controle, combatendo sistematicamente os vetores mediante emprego de inseticidas eficazes, melhoria das habitações e saneamento básico, eliminação dos animais domésticos infectados, controle e descarte do sangue contaminado pelo parasita e seus derivados (BRENER et al., 2000).

2.6 Aspectos Neurológicos

No período agudo da doença de Chagas, o acometimento do sistema nervoso central é raro, quando acontece é potencialmente fatal (CÓRDOVA et al., 2010). As manifestações clínicas cursando com cefaléia, convulsão, letargia, alteração do humor ou meningoencefalite, associado a miocardite aguda e hêpato-esplenomegalia apresenta elevada morbimortalidade em crianças com idade menor que dois anos, variando entre os distintos relatos e circunstâncias entre 1,3 e 45% (DIAS e COURA, 1997). Nesta fase predominam, durante o processo inflamatório, os fenômenos vasculares, exsudativos e degenerativo-necróticos, sendo as mais destacadas, as das células musculares (cardíacas e lisas) e as dos neurônios, aos quais se associa parasitismo tecidual, em geral intenso. O exsudato celular é constituído, predominantemente, por macrófagos, linfócitos e seus derivados (blastos e plasmóticos) e quantidade variável de mastócitos e granulócitos, inclusive eosinófilos. Por vezes, o número de granulócitos equivale ao de mononucleares, podendo ultrapassá-lo (CHAPADEIRO e LOPES, 1997).

O acometimento do sistema nervosa central pode advir de dois mecanismos diversos: a penetração do tripanosoma no eixo encefalomedular, e os acidentes cerebrais embólicos originados de cardiopatia crônica (FORJAZ, 1967).

Os fenômenos embólicos que culminam em acidente vascular cerebral (AVC) nos pacientes com DC são geralmente provenientes de alterações cardíacas como

insuficiência cardíaca congestiva, presença de aneurismas apicais, trombos murais e principalmente fibrilação atrial (CAROD-ARTAL, 2003; WACKERMANN, 2008; CÓRDOVA, 2010). Entretanto a ocorrência de AVC também pode ter origem em indivíduos chagásicos sem história de cardiopatia (ANDRADE et al., 1971). Outros fatores têm sido aventados na origem de eventos cerebrovasculares nestes pacientes. A inflamação crônica devido a DC pode ser suficiente por causar disfunção endotelial, ativação de plaquetas e do sistema de coagulação, assim como níveis séricos elevados de citocinas inflamatórias, TNF α , IFN γ e baixo nível de IL10 (ABEL et al., 2001; CUNHA-NETO et al., 1998; FERREIRA et al., 2003, GUEDES et al., 2016) podem acelerar o processo de aterosclerose, e quando associados a outros mecanismos, como da apoptose, predisporia a quadros de acidente vascular e/ou atrofia cerebral (OLIVEIRA-FILHO et al., 2005; OLIVEIRA-FILHO, 2009; OLIVEIRA-FILHO et al., 2009).

Nussenzweig et al. (1953), foram os primeiros a enfatizar a importância de acidente vascular cerebral em chagásicos. Apresentaram oito casos de cardiopatia crônica chagásica, em cuja evolução ocorreram acidentes vasculares cerebrais, sendo atribuído como fator etiológico a embolia cerebral a partir de trombose mural cardíaca.

Cardoso et al. (2014), em metanálise que incluiu 8 estudos com 4.158 indivíduos e 1.528 com DC(36,7%), demonstrou que pacientes com cardiopatia chagásica implica em significativo risco para AVC e os da forma indeterminada tiveram frequência de AVC igual ao controle.

Carod-Artal et al. (2005), em estudo de caso controle comparou uma série de 94 casos de pacientes com AVC e doença de Chagas com 150 controles (AVC sem DC), mostrando de maneira estatisticamente significativa que em pacientes chagásicos com aneurisma apical, insuficiência cardíaca, arritmia ao ECG e indivíduos jovens tiveram mais frequentemente AVC do que em pacientes não-chagásico. Acidente vascular cerebral em chagásicos foi originado por êmbolos cardíacos, entretanto os não chagásicos eram mais idosos e apresentaram AVC por aterosclerose.

Por meio de um estudo epidemiológico, Aras et al. (2003) conduziram um levantamento sobre a presença de acidente vascular encefálico em necropsias de pacientes chagásicos em um Hospital Universitário da Bahia. De 524 necropsias de

pacientes com doença de Chagas falecidos com o diagnóstico de insuficiência cardíaca, 17% (92 indivíduos) apresentaram infarto encefálico, 64% tinham idade menor que 50 anos e 63% eram homens.

2.7 Doppler Transcraniano

O Doppler transcraniano (DTC) foi introduzido por Rune Aaslid em 1982, sendo possível medir os parâmetros fisiológicos da velocidade do fluxo sanguíneo nas artérias intracranianas usando um transdutor de baixa frequência (2 MHz), que emite ondas de ultrassom de forma pulsátil, fornecendo valores de velocidade sistólica, diastólica e média do fluxo sanguíneo, e pode ser calculado o índice de pulsatilidade. Para uma correta identificação das artérias a partir dos sinais obtidos, são usados vários parâmetros: como a janela acústica, a orientação (angulação) do transdutor, a profundidade da amostra de sinal obtido, a direção do fluxo e o contorno da onda obtido após análise espectral (RADANOVIC e SCAFF, 2001).

As principais vantagens do DTC são portabilidade, que viabiliza a realização em unidades intensivas, à beira do leito e durante cirurgias ou procedimentos, inocuidade, não invasivo e relativo baixo custo, pode ser repetido várias vezes, sem nenhum risco ao paciente. Os indivíduos devem permanecer em repouso, não falando ou movendo seus membros. Como todo método ultrassonográfico, o DTC é dependente do conhecimento e habilidade do operador tanto na realização quanto na interpretação dos resultados (SLOAN et al., 2004).

O Doppler Transcraniano tem sido indicado para o diagnóstico e acompanhamento de diversas doenças cerebrovasculares (ASSESSMENT, 1990): diagnóstico de estenoses intracranianas; mensuração e acompanhamento do vasoespasma arterial após hemorragia subaracnóidea; avaliação dos distúrbios hemodinâmicos causados por malformações arteriovenosas; confirmação do diagnóstico de morte cerebral; análise da circulação colateral pelo polígono de Willis; documentação da reserva funcional cérebrovascular pelo teste de reatividade ao CO₂ ou a acetazolamida; linhas de pesquisa preventivas (anemia falciforme), investigativa (pesquisa de shunt direita-esquerda); monitorização de procedimentos endovasculares/cirúrgicos (cardíaca e carotídea) (SLOAN et al., 2004); embolia cerebral por evidências indiretas.

São três as regiões convencionais do crânio através das quais penetra a onda ultrassonográfica:

1 – Janela acústica temporal, cujos vasos estudados são a porção distal da artéria carótida interna, artéria cerebral anterior, artéria cerebral média, artéria cerebral posterior, artéria comunicante anterior e artéria comunicante posterior. É impossível obter o sinal ultrassonográfico pela janela temporal em aproximadamente 5% a 10% dos pacientes. Mais do que qualquer outro tecido o osso atenua a energia do feixe sonoro por reflexão, absorção e dispersão (WHITE et al., 1978). Estudos em cadáveres demonstraram que a espessura do osso temporal tende a aumentar com a idade, é maior em mulheres do que em homens e em negros do que em brancos (HALSEY, 1990).

2 – Janela acústica transorbital que permite a transmissão da onda de ultrassom através da fina superfície orbital do osso frontal, canal ótico e/ou fissura orbital superior para acessar a artéria carótida interna e artéria oftálmica.

3 – Janela transforaminal, permite o acesso às porções intracranianas das artérias vertebrais e artérias basilares através do forame natural, aberto entre o crânio e o atlas.

Os achados de maior valor na interpretação do exame são a velocidade média (VM) de fluxo obtida no registro e o índice de pulsatilidade (IP), que é o grau de variabilidade da velocidade máxima de fluxo que ocorre durante as diferentes fases do ciclo cardíaco, refletindo a resistência periférica do órgão suprido pela artéria analisada (normalmente baixa no caso da circulação intracraniana). Os valores da velocidade de fluxo das artérias cerebrais podem apresentar uma grande variabilidade individual. Aaslid et al. em estudo de 50 indivíduos sadios, descreveu valores médios de velocidade de fluxo nas principais artérias: artéria cerebral média (ACM): 62 ± 12 cm/seg, com uma variação de 33 a 90cm/seg; artéria cerebral anterior (ACA): 51 ± 12 cm/seg; artéria cerebral posterior (ACP): 44 ± 11 cm/seg (média \pm DP). Hennerici et al. relataram valores de IP para ambos os hemisférios cerebrais, sendo à direita na ACM: $0,90\pm 0,24$; ACA: $0,78\pm 0,15$ e ACP: $0,88\pm 0,23$ e à esquerda da ACM: $0,94\pm 0,27$; ACA: $0,83\pm 0,17$ e ACP: $0,88\pm 0,20$ (média \pm DP).

Uma série de variáveis fisiológicas podem afetar a velocidade do fluxo sanguíneo medido pelo DTC. Os fatores mais importantes são a idade, gênero,

hematócrito, viscosidade, dióxido de carbono, temperatura, pressão arterial e atividade mental ou motora (BARBOSA et al., 2006; PURKAYASATHA e SOROND, 2012).

As velocidades do fluxo sanguíneo nas artérias basais do cérebro diminuem a média de 0,3 a 0,5% ao ano entre 20 a 70 anos (VRIENS et al., 1989; ARNOLDS et al., 1986; GROLIMUND et al., 1988). As mulheres mostraram velocidades de fluxo maiores que os homens entre 20 a 60 anos de idade (VRIENS et al., 1989), e esta diferença pode ser explicada pelo menor hematócrito em mulheres pré-menopáusicas (GROLIMUND et al., 1988). A magnitude da diferença de gênero nesta faixa etária é de 10 a 15% (BABIKIAN et al., 1999). No entanto, nenhuma diferença detectável entre os sexos é observada após a idade de 70 anos (VRIENS et al., 1989).

O hematócrito e a viscosidade estão inversamente relacionados à velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (MACKO et al., 1993; AMERISO et al., 1990; BRASS et al., 1988; FIERMONTE et al., 1993). Essa relação é melhor exemplificada em crianças com anemia falciforme que apresentam uma queda significativa nas velocidades do fluxo sanguíneo após uma transfusão de sangue (FULLERTON, 2004). As velocidades do fluxo sanguíneo aumentam em aproximadamente 20% com uma queda no hematócrito de 40% para 30% (BABIKIAN e WECHSLER, 1999).

A pressão parcial de CO₂ mostrou ter uma grande influência na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (BABIKIAN e WECHSLER, 1999; POULIN et al., 1996). A velocidade medida do fluxo sanguíneo também pode ser maior com pressões sanguíneas sistêmicas mais elevadas, apesar de um sistema autorregulador (TZENG et al., 2010).

O efeito da temperatura nas velocidades cerebrais do fluxo sanguíneo não está bem estabelecido. Embora um estudo tenha mostrado uma relação inversa entre a temperatura e as velocidades do fluxo (DOERING et al., 1996), um estudo mais recente sobre as velocidades do fluxo de TCD em pacientes com parada cardíaca, tratados com hipotermia, não suporta uma relação entre a temperatura e as velocidades do fluxo (BISSCHOPS, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar as características hemodinâmicas cerebrais não invasivas dos indivíduos chagásicos crônicos do município de Umbaúba.

3.2 Objetivos Específicos

3.2.1 Avaliar a velocidade de fluxo da artéria cerebral média nas formas clínicas crônicas da doença de Chagas.

3.2.2 Correlacionar os valores das velocidades do fluxo da artéria cerebral média com a idade nos indivíduos chagásicos e controle.

3.2.3 Avaliar o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média nas formas clínicas crônicas da doença de Chagas.

3.2.4 Correlacionar o índice de pulsatilidade da artéria cerebral média nas formas clínicas crônicas da doença de Chagas e o controle.

3.2.5 Pesquisar microêmbolos nos indivíduos chagásicos e controle.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo e Amostra da População

Estudo transversal, observacional e descritivo, realizado de fevereiro 2015 a dezembro de 2017. A amostra foi composta de indivíduos provenientes de doze comunidades rurais do município de Umbaúba. Considerando a prevalência de doença de Chagas já estimada em 5.9%, segundo o inquérito sorológico realizado em 1975 (SILVEIRA et al., 2011), uma precisão absoluta de 2%, nível de significância de 5%, o tamanho da amostra calculado foi de 533 pacientes. Com a possibilidade de perda de 20%, o tamanho da amostra resultou em 640 pacientes.

4.2 Localização e Características da Área de Estudo

O Estado de Sergipe está localizado na região Nordeste, limita-se com o estado da Bahia (ao sul e a oeste) e com Alagoas (ao norte), além de ser banhado pelo oceano Atlântico (a leste). O território do estado sergipano é o menor em extensão territorial do Brasil, ocupando uma área total de 21.918,354 quilômetros quadrados, correspondendo a 0,26% da área total do país. Possui 75 municípios divididos nas mesorregiões do Leste, Agreste e Sertão sergipanos. O estudo foi realizado no município de Umbaúba o qual possui uma área de aproximadamente 121,1 Km² e está localizado na região sul do Estado de Sergipe, na mesorregião do leste sergipano, a uma distância de 109 km da capital Aracaju, com uma população estimada de 25.033 habitantes (IBGE, 2018). A zona rural é delimitada por 32 povoados, com população residente de 8.304 habitantes. Apresenta como limites ao norte o município de Santa Luzia do Itanhhy, ao sul o de Cristinápolis, ao leste o de Indiaroba e ao oeste o de Itabaianinha. A altitude é de 11°23'00 Sul e uma longitude 37°39'28 Oeste, estando a uma altitude de 130 metros (IBGE, 2018).

Os povoados estudados localizados na zona rural foram: Guararema, Palmeirinha, Matinha, Mangabeira, Eugênia, Campinhos, Vitória, Pau-Amarelo, Estiva, Macaquinho, Dois Riachos e Sol Nascente (Figura 1).

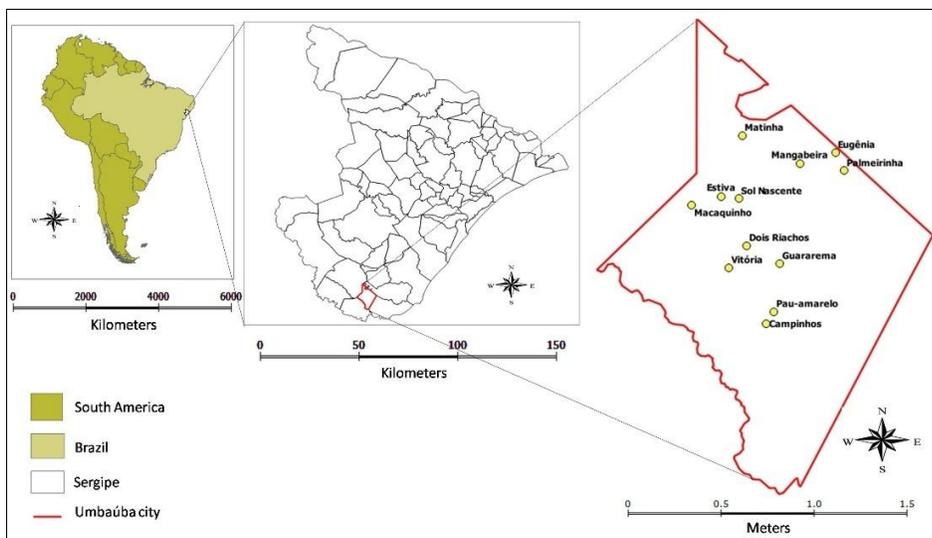


FIGURA 1. Mapa da América do Sul, Brasil, Estado de Sergipe, município de Umbaúba e os povoados estudados.

Quanto às condições de infraestrutura, o município de Umbaúba apresenta 1,2% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, este fator é predominante para a debilidade da saúde da população e o elevado número de casos de parasitoses no município. A economia é baseada principalmente no cultivo da laranja. O abastecimento de água é feito pela rede pública em 31,2% das casas do município, poço ou nascente em 67,9%, sendo que o tratamento da água em 39,4% das casas é por água filtrada e 33,3% sem tratamento. A rede elétrica está presente em 98,2% das casas. A maior parte da população possui casa de tijolos/adobe 94,9%. Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Umbaúba existem 275 casas de taipa em todo o município. O destino de fezes e urina, em 96,2% utiliza fossa. O destino do lixo é realizado por coleta pública em 69,5%, 13,93% fica a céu aberto e 16,4% é queimado (SIAB, 2016).

4.3 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 18 e 80 anos, residentes de zona rural do município de Umbaúba, e que concordassem em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido.

4.4 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram de indivíduos que não residissem nos povoados estudados e apresentassem doenças que impossibilitassem a realização de exames complementares, como dificuldades osteoarticulares.

4.5 Seleção e Recrutamento dos Indivíduos

A população dos povoados de Guararema, Palmeirinha, Matinha, Mangabeira, Eugênia, Campinhos, Vitória, Pau-Amarelo, Estiva, Macaquinho, Dois Riachos e Sol Nascente, foram convidadas a participar do estudo e foram informadas acerca da investigação, benefícios e o cronograma da pesquisa.

O estudo foi realizado em três etapas (Quadro 2). A primeira realizada nos postos de saúde e escolas dos povoados estudados, com a aplicação de questionário (anexo A) relacionado a informações sócio econômicas e demográficas, assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B) e coletada amostra de sangue para realização de exame sorológico. A segunda etapa ocorreu no Hospital Universitário com a realização de radiografia de tórax, eletrocardiograma, ecocardiograma, esofagograma, exame contrastado do cólon e exame clínico de todos os indivíduos soropositivos. Na terceira etapa realizada no posto de saúde do centro do município de Umbaúba, os indivíduos com sorologia positiva e um grupo controle com características semelhantes aos infectados foram submetidos ao exame de Doppler Transcraniano para avaliar a circulação cerebral.

Quadro 2. Etapas para a realização do estudo

Primeira etapa	Aplicação de questionário, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, coleta de amostra de sangue para sorologia.
Segunda etapa	Avaliação clínica e realização de exames complementares: eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax e radiografia contrastada do esôfago e cólon.
Terceira etapa	Avaliação da circulação cerebral através do Doppler Transcraniano

4.6 Avaliação Laboratorial

A coleta do material para sorologia foi feita no período da manhã nos povoados, com o auxílio dos agentes comunitários, estudantes de medicina e enfermeiros. Uma amostra de sangue com 5 ml foi coletada por punção venosa periférica e colocado em tubos de ensaio a vácuo e a seco de cada indivíduo com todos os cuidados de antissepsia e rigoroso controle na identificação dos tubos, pelo nome, data de nascimento e carteira de identidade. Os tubos de ensaio foram acondicionados em caixa térmica e após a coleta foram levados para um laboratório localizado na cidade de Arauá, distante 25,8 km de Umbaúba, cidade mais próxima para a realização da centrifugação, sendo feita durante 10min a 1500rpm para obtenção do soro, posteriormente acondicionado em caixa térmica, com gelo para transporte e encaminhado ao LACEN (laboratórios de referência regional) em Aracaju para realização da prova sorológica.

A Organização Mundial de Saúde recomenda a realização de dois testes sorológicos para o diagnóstico de certeza da doença de Chagas. No presente estudo, todas as amostras foram submetidas ao teste imunoenzimático (ELISA) e ao teste de anticorpos de imunofluorescência indireta (IFI). Ambos os kits foram adquiridos do Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos – Doença de Chagas e foram seguidos rigorosamente todas as instruções e procedimentos indicados pelo fabricante.

4.6.1 Enzyme-linked-immunosorbent-assay-ELISA

É um método imunoenzimático que consiste em fazer reagir sobre os extratos de antígenos do *T. cruzi* o soro do paciente suspeito. Os anticorpos presentes no soro do paciente se ligarão ao antígeno fixado e quando as anti-imunoglobulinas forem adicionadas, ocasionará uma reação colorida que será lida em espectrofotômetro. O resultado é expresso por meio da intensidade da cor que indicará a presença ou não de anticorpos específicos na amostra analisada de soro. Esta técnica oferece vantagem em relação às outras, por permitir a realização de um grande número de testes de uma só vez e uma completa automatização (LANA, TAFURI, 2010).

4.6.2 Reação de Imunofluorescência Indireta

É uma reação muito sensível e a mais utilizada atualmente. Consiste em fazer reagir sobre antígenos fixos em lâminas de microscópio, anticorpos do soro do paciente adicionados posteriormente do conjugado (antiimunoglobulina marcada com substância fluorescente). A fluorescência pode ser visualizada por equipamento adequado adaptado ao microscópio, revelando a presença de anticorpos (LANA, TAFURI, 2010).

4.7 Exame Clínico e Exames Complementares

O exame clínico realizado somente na população soropositiva, sendo focado com relação ao aparelho cardiovascular e digestivo, tendo por objetivo auxiliar na determinação das formas clínicas da doença. Foi avaliado alteração do ritmo cardíaco, frequência cardíaca e pressão arterial. Investigado distúrbio do ritmo intestinal, regurgitação, dificuldade para deglutir, e alterações neurológicas.

Foi realizada radiografia do tórax em incidências pósterio-anterior e perfil pela técnica convencional no setor de Radiologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe e analisada por um observador que desconhecia as medidas ecocardiográficas, sendo avaliada a silhueta cardíaca pelo índice cardiorácico superior a 0,5.

O eletrocardiograma de doze derivações em repouso foi realizado em todos os soropositivos. Foram analisados o ritmo e calculado a frequência cardíaca, medidos o intervalo PR, onda P, complexo QRS e determinado o eixo cardíaco, dando ênfase aos distúrbios de condução intraventricular. A leitura de todos os eletrocardiogramas foi realizada pelo mesmo cardiologista.

O estudo ecocardiográfico bidimensional de todos os indivíduos soropositivos foi realizado por um único examinador, utilizando-se equipamento marca *Toshiba-nemio XG istyle*, no Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário da UFS, utilizando-se os cortes convencionais paraesternais, apicais, subcostais e supraesternais. A função sistólica do ventrículo esquerdo foi avaliada de forma objetiva através do cálculo da fração de ejeção pelo método de Teichholz e Kreulen, além de avaliação semiquantitativa, definindo a disfunção como leve, moderada ou grave.

O estudo radiológico do esôfago foi realizado segundo a técnica de Lauer e cols (1959). Para cada indivíduo, foram realizadas duas radiografias do esôfago, em posição oblíqua anterior direita. A primeira foi tomada imediatamente após a ingestão de 75ml de solução baritada (Bariogel 100%, laboratório Cristália) e, a segunda um minuto após a ingestão da solução de contraste. As radiografias foram interpretadas pelo radiologista, segundo a classificação de Rezende (1982). A Organização Mundial da Saúde adotou tal classificação com acréscimo do grupo zero (antecedendo ao grupo I), para os casos assintomáticos e sem retenção esofagiana ao estudo radiológico.

Quanto ao estudo radiológico do cólon foi realizada uma radiografia simples do abdome para descartar eventual presença de fecaloma. Poucos minutos antes do exame foi preparada a suspensão de 150 ml de sulfato de bário (Bariogel 100%, laboratório Cristália) em 1.000ml de soro fisiológico a 0.9%. O enema opaco foi aplicado lentamente com o paciente em decúbito lateral esquerdo estando o recipiente com o meio de contraste a 1,5m acima do plano da mesa de exame. Foram feitas três radiografias nas projeções, ântero-posterior, pósterio-anterior e lateral esquerda. Todas as radiografias foram interpretadas por mesmo radiologista. A interpretação foi feita pela observação visual dos filmes ao negatoscópio.

4.8 Exame Neurológico com Doppler Transcraniano

Neste estudo, utilizou-se aparelho de DTC modelo Doppler-Box™ X – empresa DWL. Após uma entrevista e medida a pressão arterial e frequência cardíaca, o indivíduo foi confortavelmente deitado sobre uma maca e permaneceu em ambiente silencioso. Os dados de Doppler transcraniano foram obtidos através das janelas temporais, onde se pode identificar a bifurcação carotídea pelo característico fluxo bidirecional, com sinal da ACM acima da linha de base e o da artéria cerebral anterior (ACA) abaixo desta. A profundidade era aumentada a cada centímetro, sendo escolhidos os maiores valores obtidos (BABIKIAN *and* WECHSLER, 1999). A velocidade média (VM), velocidade de pico sistólico, velocidade diastólica final e pulsatilidade (IP) foram obtidos automaticamente na maioria dos casos. Todos os exames foram realizados pelo mesmo examinador.

4.9 Análise Estatística

Utilizando-se o programa Microsoft Excel versão 2010, foi construído um banco de dados com aspectos sóciodemográficos, clínicos e dos exames complementares e valores da hemodinâmica cerebral. A análise estatística e produção dos gráficos dos dados epidemiológicos foram realizados através do programas Graph Pad Prism 7 (GRAPHPAD SOFTWARE, INC). A média de idade dos participantes com sorologia positiva foi comparada com a dos soronegativos por meio do teste 't' de *Student*. Na comparação das variáveis categóricas utilizou-se o teste do Quiquadrado de Pearson ou o teste exato de Fischer. Os resultados que obtiveram um valor de p menor que 0,05 foram considerados estatisticamente como significativos. Para o cálculo da média e dos valores máximo e mínimo da artéria cerebral média direita (ACMD), artéria cerebral média esquerda (ACME) e ambas as artérias cerebrais médias e do índice de pulsatilidade, assim como o gráfico de correlação linear, foi usado o programa IBM SPSS *statistics*.

4.10 Considerações Éticas

Esse projeto é uma continuidade de trabalho anterior já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal de Sergipe – CEP/UFS em 11 de março de 2011, projeto de número 019/2011, com parecer número CAAE- 0010.0.107.000-11. Foram usados formulários para o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido seguindo as regras do Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Os dados coletados, bem como a identificação dos participantes foram preservados. Foi também assegurado o direito a todos os participantes de não mais integrarem a pesquisa, se assim o desejassem.

5 RESULTADOS

5.1 Características dos Participantes Estudados

Em doze povoados da zona rural do município de Umbaúba, 617 indivíduos participaram do estudo. A média de idade foi de 42,1 (± 14) anos, com predominância do gênero feminino de 422 (68,3%), e o nível de escolaridade em 365 (59,1%) participantes eram de apenas o primeiro grau incompleto e 97 (15,7%) analfabetos, 436 (70,6%) trabalhavam na agricultura como meio de subsistência e a renda familiar era de até um salário mínimo em 533 (86,4%) dos participantes.

Com relação às condições de moradia, 533 (86,3%) moravam em casas de tijolo com revestimento, 71 (11,5%) não apresentavam reboco sendo as paredes somente de tijolo e 13 (2,1%) residiam em casas de taipa. Tiveram contato com triatomíneo 58 (9,4%) indivíduos e 8 (1,2%) informaram a realização de transfusão de sangue anteriormente. O fornecimento de água era através de poço artesiano em todas as residências, 21 (3,4%) participantes referiram que não tinham sanitário nas casas, todos possuíam energia elétrica.

5.2 Prevalência e Características dos Indivíduos Infectados

Baseado nos resultados dos testes sorológicos, a infecção por *T. cruzi* foi diagnosticado em 75 participantes, distribuídos nos povoados pesquisados conforme mostra a Tabela 1. Houve uma prevalência de 12.1% de indivíduos infectados na população estudada. A média de idade foi de 55.0 anos (± 11 anos), onde a idade mínima foi de 27 e a máxima de 79 anos, predominando o sexo feminino com 47 (62.6%) indivíduos (Figura 2). A média de idade entre os indivíduos soropositivos e negativos foi considerada significativa conforme mostra a Figura 3.

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos positivos para doença de Chagas de acordo com os povoados de Umbaúba pesquisados.

Povoados	População (n)	Soropositiva (n)	Positivo %
Palmeirinha	117	18	15.4
Guararema	146	16	10.9
Matinha	105	9	8.6
Mangabeira	55	7	12.7
Campinhos	36	7	19.4
Pau Amarelo	28	4	14.3
Dois Riachos	17	4	23.5
Eugenia	55	3	5.4
Macaquinho	18	3	16.6
Vitoria	17	3	17.6
Estiva	13	1	7.7
Sol Nascente	10	0	0.0
Total	617	75	12.1

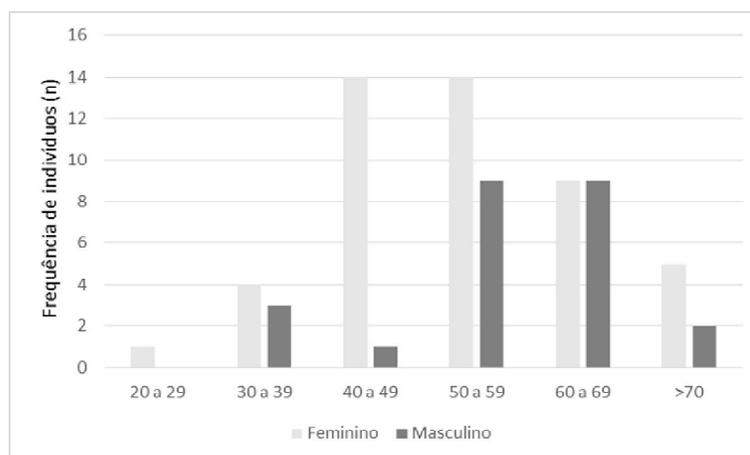


Figura 2. Prevalência dos indivíduos chagásicos conforme faixa etária (anos) e gênero. (n): número de indivíduos.

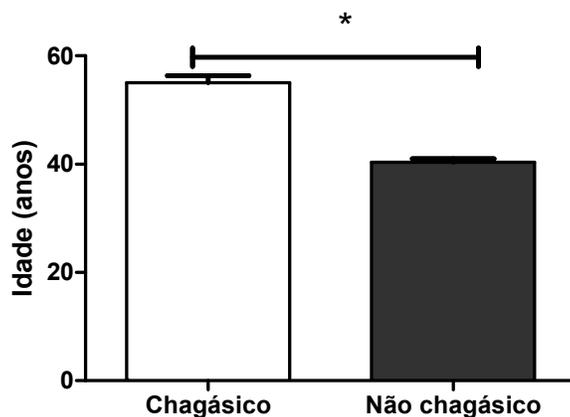


Figura 3. Média de idade entre os indivíduos soropositivos e negativos.

Em relação à profissão, observou-se que houve predominância de indivíduos chagásicos que trabalhavam na lavoura 59(78,7%), e foi observado que a maioria das mulheres 35 (71.4%) trabalhavam nesta atividade. A frequência de analfabetos ou que não completaram o ensino fundamental foi maior que 90%. Apenas 19 (25.3%) indivíduos com sorologia positiva sabiam previamente que eram portadores da doença de Chagas. Dentre os soropositivos, 38 (50,7%) indivíduos tiveram contato com o inseto vetor, houve diferença significativa com a população soronegativa ($p < 0,0001$). A Tabela 2 mostra as características principais entre a população soropositiva e soronegativa para *T. cruzi*.

Tabela 2. Aspectos sócio-demográficos e epidemiológicos dos indivíduos positivos e negativos para *T. cruzi* em Umbaúba.

Variáveis	Positivo (n =75)	Negativo (n =542)	p-value	Odds Ratio	CI (95%)
Idade (Média) [SD]	55.0 [11.3]	40.3 [14.0]	#<0.01	--	--
Sexo n (%)			*0.54		
Feminino	49 (65.3)	373 (68.8)		1,00	-
Masculino	26 (34.7)	169 (31.2)		0.85	0.51 - 1.42
Ocupação n (%)			*0.16		
Do Lar	7 (9.3)	96 (17.7)		1,00	
Serviços Gerais	9 (12.0)	69 (12.7)		1.78	0.64 - 5.04
Lavrador	59 (78.7)	377 (69.6)		2.14	0.95 - 4.85
Nível Educacional n (%)			*<0.01		
Analfabeto	25 (33.3)	72 (13.3)		1.00	
Ensino primária completo/incomplete	48(64,0)	382 (70.5)		5.53	1.32 - 23.18
Ensino médio completo/incomplete	2 (2,7)	88 (16,2)		15.28	3.50 - 66.68
Contato com inseto transmissor n (%)			*<0.01		
Não	37 (49.3)	522(96.3)		1,00	
Sim	38 (50.7)	20 (3.7)		26.81	14.91 - 50.64
Transfusão de sangue n(%)			*0.97		
Não	74 (98.7)	535 (98.8)		1,00	
Sim	1 (1.3)	7 (1.2)		1.03	0.12 - 8.51
Renda familiar n (%)			*0.13		
1 SM	69 (92.0)	464 (85.7)		1.00	
Até 2 SM	6 (8.0)	78 (14.3)		1.93	0.81 - 4.62

Idade em anos; n: número de pacientes; **SD**: standard deviation; **serviços gerais**: cabelereiro, carpinteiro, faxineiro, motorista; **SM**: salário mínimo; #Mann Whitney test; *Chi-square test; **95% CI**: confidence interval.

5.3 Classificação das Formas Crônicas da DC

A avaliação clínica foi realizada em 71 pacientes soropositivos, em decorrência da perda de 4 indivíduos, um abandonou a pesquisa, dois apresentaram complicações clínicas de doenças associadas e um mudou de endereço. Os participantes foram classificados nas formas clínicas da doença de Chagas

conforme as alterações encontradas nos exames complementares realizados (Figura 4). A maioria dos indivíduos se encontravam nas formas cardíaca 25 (35,2%) e indeterminada 24 (33,8%), seguido da cardiodigestiva 18 (25,3%) e a digestiva 4 (5,6%), assim 47 (66,1%) já tinham evoluído para alguma das formas crônicas da doença. A Tabela 3 mostra características clínicas e sócio-epidemiológicas dos indivíduos soropositivos de acordo com as formas clínicas. A faixa etária de maior prevalência na forma indeterminada variou entre 40 a 59 anos, na cardíaca foi de indivíduos mais idosos, ao redor de 60 anos, assim como na cardiodigestiva e digestiva (Tabela 4).

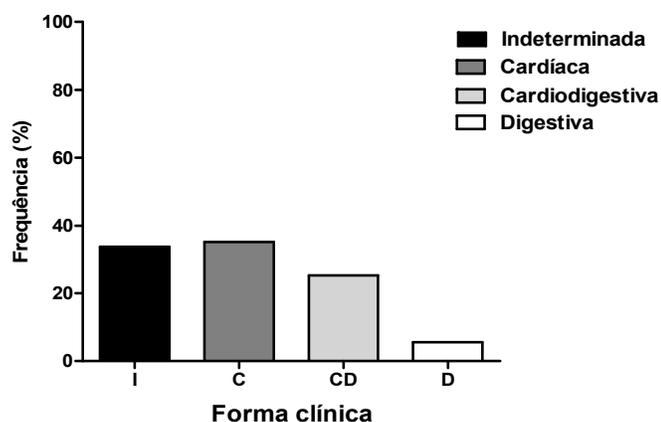


Figura 4. Porcentagem dos indivíduos soropositivos de acordo com as formas clínicas.

Tabela 3. Características clínicas e sócio-epidemiológicas de acordo com as formas clínicas de 71 pacientes com Doença de Chagas.

Variáveis	Indeterminada (n = 24)	Forma Clínica			p-value
		Cardíaca (n = 25)	Cardiodigestiva (n = 18)	Digestiva (n = 04)	
Idade (Média±SD)	48.8 ± 11	56.3 ± 9.6	60.1 ± 11.6	57 ± 8.6	*0.008 (I x CD)
Sexo n (%)					
Masculino	7 (26.9)	9 (34.6)	8 (30.8)	2 (7.7)	#0.71
Feminino	17 (37.8)	16 (35.6)	10 (22.2)	2 (4.4)	
FC (Média±SD)	68± 12.7	70± 11.9	65± 14.1	63± 6.6	*0.51
Hipertensão n (%)					
Sim	7 (25.9)	10 (37)	9 (33.3)	1 (3.7)	#0.52
Não	17 (38.6)	15 (34.1)	9 (20.5)	3 (6.8)	
Diabetes n (%)					
Sim	1 (12.5)	3 (37.5)	3 (37.5)	1 (12.5)	#0.47
Não	23 (36.5)	22 (34.9)	15 (23.8)	3 (4.8)	

Idade: anos; **FC:** frequência cardíaca; **n:** número de pacientes; **SD:** standard deviation; *Anova and Tukey's Multiple Comparison Test; #Chi-square Test.

Tabela 4. Distribuição das formas clínicas da doença de Chagas segundo a faixa etária em 71 indivíduos.

Idade, anos	Forma Clínica							
	Indeterminada		Cardíaca		Digestiva		Cardiodigestiva	
	n	%	n	%	n	%	n	%
20- 29	1	4,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0
30- 39	3	12,5	2	8,0	0	0,0	1	5,5
40- 49	8	33,3	4	16,0	1	25,0	2	11,1
50- 59	9	37,5	7	28,0	2	50,0	6	33,3
60- 69	1	4,1	11	44,0	1	25,0	5	27,7
>70	2	8,3	1	4,0	0	0,0	4	22,2
Total	24	33,8	25	35,2	4	5,6	18	25,3

No eletrocardiograma convencional de repouso, foi encontrado anormalidades em 60,5% (43/71) dos indivíduos. As alterações de maior prevalência foram distúrbio de condução pelo ramo direito em 27,9% (12/43), bloqueio de ramo direito em 16,3% (7/43), bloqueio de divisão ântero superior esquerdo em 13,9% (6/43), seguidas de distúrbio de condução pelo ramo esquerdo, extrassístole ventricular, extrassístole

supraventricular e bloqueio átrio ventricular. Mais de uma alteração no eletrocardiograma foi encontrada no mesmo indivíduo (Figura 5).

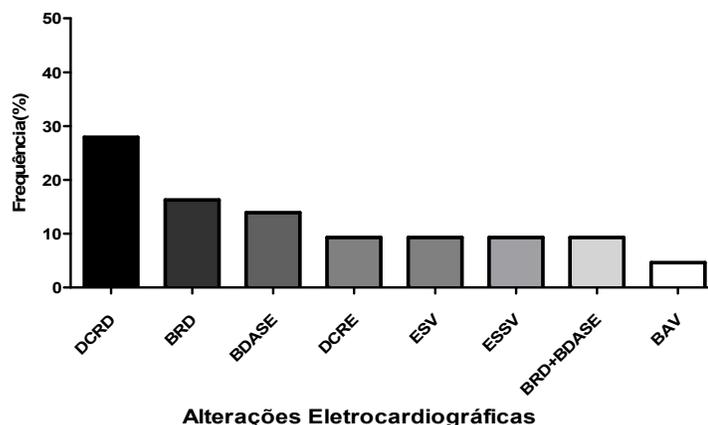


Figura 5. Alterações eletrocardiográficas encontradas nos indivíduos soropositivos para doença de Chagas. DCRD: distúrbio de condução pelo ramo direito, BRD: bloqueio de ramo direito, BDASE: bloqueio de divisão ântero superior esquerdo, DCRE: distúrbio de condução pelo ramo esquerdo, ESV: extrassístoles ventriculares, ESSV: extrassístoles supra ventriculares, BAV: bloqueio átrio ventricular.

No ecocardiograma, a alteração predominante foi disfunção discreta diastólica do ventrículo esquerdo com 30 (42.2%) indivíduos. Cardiomiopatia dilatada de grau leve foi observada em 3 (4.2%) participantes. Apesar das alterações descritas os indivíduos não apresentavam queixas relacionadas com sintoma cardíaco específico.

A forma digestiva foi evidenciada em 5,6% (4/71) dos indivíduos, dois com megaesôfago e dois com megacolon (Figura 6 e 7). A forma cardiodigestiva foi observada em 25,3% (18/71) pacientes, quatro com megaesôfago e megacolon associados. A radiografia contrastada revelou megaesôfago em 21.1% (15/71) dos participantes, 6 (40.0%) foram classificados no grupo I, 6 (40.0%) no grupo II e 3 (20.0%) no grupo III. Já tinham submetidos a procedimento cirúrgico três pacientes do grupo II há mais de uma década e os do grupo III referiram disfagia que limitavam a qualidade de vida. A radiografia contrastada do colon revelou que 15.4% (11/71) indivíduos apresentavam megacolon, quatro pacientes foram submetidos a procedimento cirúrgico há duas décadas e dois também já tinham realizado tratamento cirúrgico para megaesôfago. Constipação foi revelada em 12.6% (9/71) dos indivíduos estudados, embora somente dois tiveram megacolon ao enema opaco.

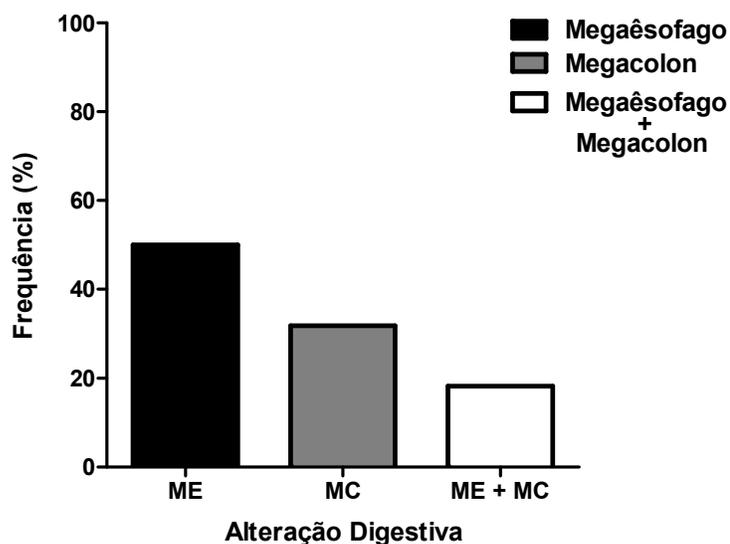


Figura 6. Porcentagem dos indivíduos soropositivos de acordo com as alterações digestivas.

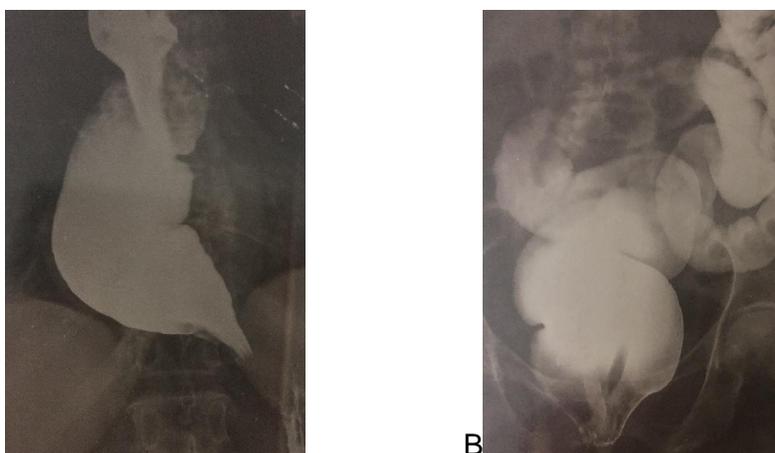


Figura 7. A: Radiografia contrastada de megaesôfago. B: Radiografia contrastada de megacôlon.
Fonte: própria.

Com relação às comorbidades associadas, em 38.0% (27/71) dos pacientes chagásicos verificou-se hipertensão arterial e em 11.3% (8/71) diabetes mellitus, todos em uso de tratamento medicamentoso, principalmente captopril e losartana associado ou não a diurético e metformina respectivamente.

5.4 Características da Hemodinâmica Cerebral através do DTC

Todos os indivíduos que apresentaram sorologia positiva foram convidados para a realização do DTC, assim como um grupo controle. O exame foi realizado no posto de saúde do centro do município de Umbaúba, onde compareceram 96

indivíduos, 59 soropositivos para DC e 37 soronegativos. Os indivíduos tiveram uma média de idade de 54 ± 11 anos, e a maioria do sexo feminino 60 (62.5%), hipertensão arterial em 36 (37,5%) e diabetes em 12 (12,5%), todos em uso de tratamento medicamentoso adequado.

Os indivíduos com a doença de Chagas se encontravam nas seguintes formas clínicas crônicas da doença: indeterminado 22(37.2%), cardíaco 17(28.9%), cardiodigestivo 16(27.1%) e digestivo 4(6.8%). Com relação a avaliação clínica, 24(40.7%) eram hipertensos e 6 (10.1%) eram diabéticos (Tabela 5). Nenhum paciente relatou sintomatologia cardíaca durante o exame clínico.

Tabela 5. Características clínicas e sóciodemográficas de acordo com a forma clínica dos indivíduos chagásicos e controle submetidos ao DTC.

Variáveis	Forma Clínica				
	Indeterminada (n=22)	Cardíaca (n=17)	Digestiva (n=4)	Cardiodigestiva (n=16)	Controle (n=37)
Idade (média,95%CI)	49,2 (44,6-53,9)	54,3 (46,6-61,9)	53,5 (39,6-67,0)	55,3 (45,3-65,3)	54,5 (49,5-59,4)
Sexo (n%)					
Feminino	15 (68,2)	12 (70,6)	2 (50)	8 (50)	23 (62,2)
Masculino	7 (31,8)	5 (29,4)	2 (50)	8 (50)	14 (37,8)
Hipertensão (n%)					
Sim	7 (31,8)	9 (52,9)	1 (25)	7 (43,8)	12 (32,4)
Não	15 (68,2)	8 (47,1)	3 (75)	9 (56,3)	25 (67,6)
Diabetes (n%)					
Sim	1 (4,5)	2 (11,7)	1 (25)	2 (12,5)	6 (16,2)
Não	21 (95,5)	15 (88,3)	3 (75)	14 (87,5)	31 (83,8)
PAS (mmHg,média, 95%CI)	123 (114-132)	137 (116-157)	130 (105-154)	131 (118-144)	137 (111-163)
PAD (mmHg,média, 95%CI)	80 (75-85)	84 (75-93)	83 (68-97)	79 (73-85)	85 (71-98)
Fração de Ejeção (%)	67	62	67	63	—
Hematócrito (%)	44,4	42,2	42,5	43,1	—
Colesterol (mg/dl)	219	220	224	199	—

n: número, CI: intervalo de confiança, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, DTC: doppler transcraniano.

As alterações no eletrocardiograma, nos indivíduos chagásicos, foram observadas em 59,4% dos pacientes, sendo bloqueio de ramo direito, alteração de repolarização ventricular, bloqueio átrio ventricular, bloqueio de divisão ântero

superior esquerda e distúrbio de condução pelo ramo direito as mais frequentes. Ao ecocardiograma, a alteração mais frequente foi leve disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, e em 62,7% não houve anormalidades e a fração de ejeção se encontrava dentro da normalidade em todos os pacientes.

A Tabela 6 demonstra os resultados obtidos através do DTC realizado em todos os indivíduos estudados. Nos indivíduos do grupo controle, o DTC mostrou velocidades de fluxo normais da ACM, e os soropositivos das formas indeterminada e cardiodigestiva sofreram discreta elevação, entretanto os da forma cardíaca e digestiva apresentaram maiores elevações da ACMD. Quanto a ACME, os valores estavam dentro da normalidade para todos os indivíduos. Os valores de índice de pulsatilidade nos indivíduos estudados estavam dentro da normalidade. Os valores considerados normais para a velocidade da ACM foi de 41 a 67cm/seg ((RADANOVIC and SCAFF, 2001) e para o IP foi 0,49 a 1,01 (0,75: +/- 2 DP) (BARBOSA et al.,2006).

Tabela 6. Valores de velocidades e índices de pulsatilidade das artérias cerebrais médias direita e esquerda medidas pelo DTC em indivíduos chagásicos e controle (média e valores mínimos e máximos)

Variáveis	Forma Clínica				Controle (n = 37)
	Indeterminada (n = 22)	Cardíaca (n = 17)	Digestiva (n = 4)	Cardiodigestiva (n = 16)	
VACMD(cm/seg) (mínimo-máximo)	68.8 (50 - 93)	73.2 (56 - 110)	77.0 (70 - 84)	68.2 (46 - 90)	64.8 (44 - 96)
VACME (cm/seg) (mínimo-máximo)	65.3 (37 - 81)	67.4 (45 - 82)	64.6 (48 - 85)	67.8 (49 - 102)	64.0 (45 - 106)
IP ACMD (mínimo-máximo)	0.90 (0.71- 1.09)	0.90 (0.62 -1.16)	0.81 (0.81 - 0.89)	0.99 (0.66 - 1.68)	0.89 (0.63 - 1.30)
IP ACME (mínimo-máximo)	0.94 (0.66 – 1.49)	0.93 (0.72 - 1.26)	0.82 (0.76 – 0.91)	1.00 (0.72 - 1.68)	0.91 (0.69 - 1.23)

DTC: doppler transcraniano, VACMD: velocidade da artéria cerebral média direita, VACME: velocidade da artéria cerebral média esquerda, IP ACMD: índice de pulsatilidade da artéria cerebral média direita, IP ACME: índice de pulsatilidade da artéria cerebral média esquerda, n: número.

No gráfico de correlação para as velocidades médias da artéria cerebral média em relação à idade e as formas clínicas da doença de Chagas e o controle (Figura 8), foi observado nas formas cardíaca, indeterminada e controle redução da VMACM com o aumento da idade de maneira semelhante. Entretanto com as formas, digestiva e cardiodigestiva, ocorreu o contrário, elevação da VMACM com o aumento da idade. Não foram evidenciados sinais de microêmbolos durante o

exame. As medidas do IP nas ACMD e ACME apresentaram valores semelhantes (Figura 9).

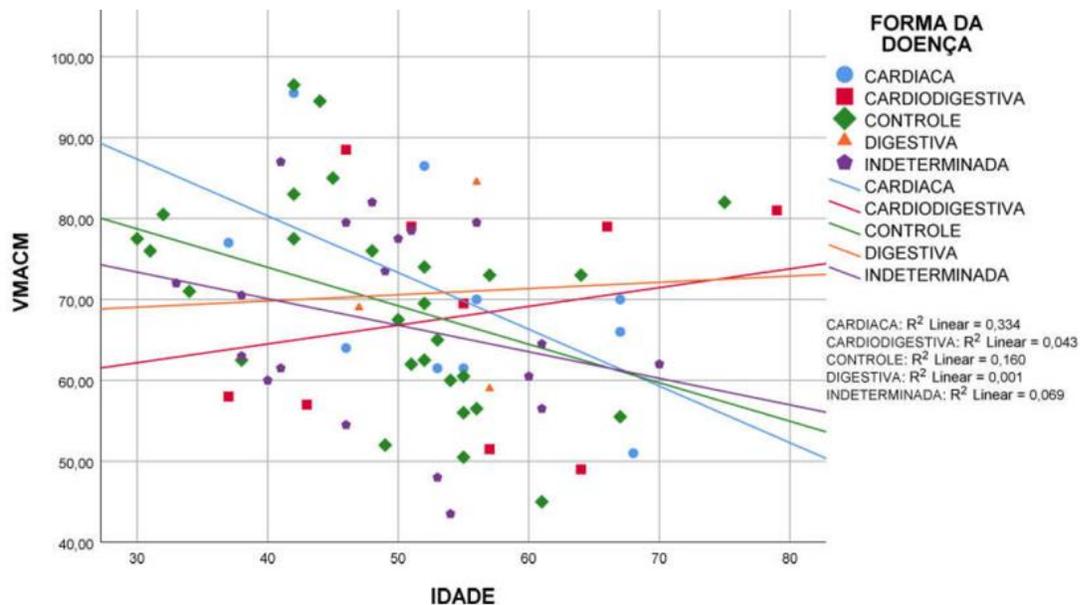


Figura 8. Gráfico de correlação da velocidade média da artéria cerebral média direita e esquerda dos indivíduos soropositivos e controle em relação as formas clínicas da doença de Chagas e a idade. VMACM: velocidade média da artéria cerebral média.

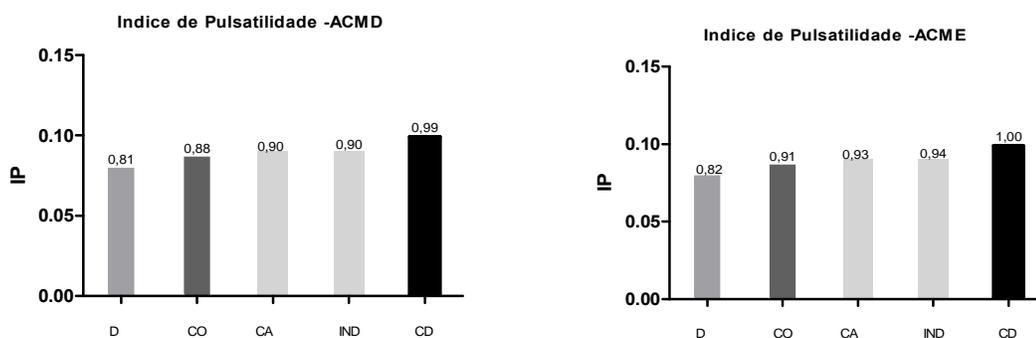


Figura 9. Relação do Índice de pulsatilidade da artéria cerebral média direita e esquerda dos indivíduos soropositivos e controle com a forma clínica crônica da doença de Chagas. IP: índice de pulsatilidade. D: digestiva, CO: controle, CA: cardíaca, IND: indeterminada, CD: cardiodigestiva, ACMD: artéria cerebral média direita, ACME: artéria cerebral média esquerda.

6 DISCUSSÃO

A avaliação da hemodinâmica cerebral pelo DTC neste estudo demonstrou que a velocidade média da artéria cerebral média não sofreu alteração estatisticamente significativa entre as formas clínicas da doença, sendo semelhante também ao grupo controle. Com relação ao IP da ACM foram obtidos também valores similares entre os indivíduos estudados. Provavelmente esses achados foram em decorrência das características similares dos pacientes, que mesmo tendo evoluído para as diferentes formas clínicas crônicas da doença de Chagas, eles não manifestaram sinais e sintomas de doença cardíaca, que é a forma mais propensa a eventos embólicos podendo cursar com repercussões neurológicas. Assim o comportamento destes indivíduos nas formas crônicas frente a hemodinâmica cerebral não foi diferente do controle.

Quanto aos parâmetros de velocidade de fluxo sanguíneo e a idade, os indivíduos das formas cardíaca, indeterminada e controle tiveram diminuição da VMACM com o aumento da idade, demonstrando que a condição de portador do *T. cruzi* não demonstrou interferência na hemodinâmica cerebral. Barbosa et al. (2006) estudando voluntários sadios para determinar valores de referência, também observou que houve tendência das velocidades de fluxo diminuírem com o avançar da idade. Entretanto, com as formas digestivas e cardiodigestivas houve o contrário, aumento da velocidade de fluxo com o aumento da idade. Na literatura, é descrito que os valores da velocidade de fluxo sanguíneo obtidos pelo DTC em diferentes populações podem ser influenciados por diversos parâmetros (PURKAYASTHA et al., 2010; GROLIMUND e SEILER, 1988), tais como sexo, idade, PaCO₂, hematócrito, pressão arterial e pressão intracraniana.

Segundo Vriens et al., as mulheres mostraram velocidades de fluxo maiores que os homens entre 20 a 60 anos de idade. Em estudo de THOMAS et al. (1977), após ter sido realizado redução de hematócrito em pacientes com elevado valor de hematócrito, houve uma elevação considerável do fluxo sanguíneo cerebral, devido a diminuição da viscosidade. Neste estudo em Umbaúba, vários fatores como idade, sexo, hematócrito, pressão arterial foram semelhantes nos indivíduos estudados.

O estudo da hemodinâmica cerebral pelo DTC auxilia na detecção de alterações hemodinâmicas secundárias a patologias cerebrovasculares. Vários autores (AASLID et al. 1982; BARBOSA et al.,2006; GROLIMUND e SEILER, 1988), têm relatado uma larga faixa de valores de referência para velocidade do fluxo sanguíneo cerebral e índices de pulsatilidade medidos por meio do DTC. Este achado poderia ser explicado pelos numerosos componentes de variância como variabilidade inter ou intra-observador; variabilidade interindividual, intra-individual e dia a dia, além da variabilidade relacionada à idade e ao sexo (SORTERBERG et al.,1990; DEMOLIS et al., 1993).

Hennerici et al.(1987) estudando a velocidade de fluxo cerebral pelo DTC em indivíduos considerados normais, com idade entre 22 a 79 anos, encontraram redução da VMACM com o aumento da idade. Nos indivíduos com idade menor que 40 anos a VMACM foi de $58,4 \pm 8,4$ e em maior de 60 anos de $44,7 \pm 11,1$. Entretanto, para a velocidade da artéria cerebral anterior os valores aumentaram com a idade. O autor atribui a uma provável moderada arteriosclerose.

Grolimund e Seiler (1986), em 535 indivíduos normais, com média de idade de 54,9 anos, encontraram redução nas velocidades em todas as artérias cerebrais estudadas com o aumento da idade. Muller e Schimrigk (1994), em estudo com 69 voluntários sadios mostrou diminuição das velocidades das artérias cerebrais estudadas com o aumento da idade, sendo os valores da ACM em indivíduos menor que 40 anos de 62cm/s e em maior que 60 anos de 44cm/s, e as mulheres apresentavam velocidades significativamente maiores do que os homens.

Ringelstein et al. (1990) relataram mais rápida redução das velocidades das artérias cerebral média, vertebral e basilar durante a infância e adolescência, relativa estabilidade durante a meia idade e novamente maior redução nas velocidades de fluxo após os 60 anos. Os valores encontrados na faixa etária de 50-59 anos para a ACM foi de 51 ± 9.7 cm/s.

Neste estudo não foi detectado sinais de microêmbolos pelo DTC nos indivíduos estudados, porém a pesquisa pode ser utilizada para acompanhamento clínico desses pacientes. O DTC pode detectar sinais de microêmbolos nas artérias intracranianas que pode sugerir alto risco de acidente vascular cerebral isquêmico de origem cardioembólica (SLIWKA et al., 1995). Vários fatores de risco como insuficiência cardíaca congestiva, trombos murais, aneurismas apicais, disfunção

sistólica do ventrículo esquerdo (CAROD-ARTAL et al., 2003), sexo feminino, hipertensão arterial e arritmias cardíacas (principalmente fibrilação atrial) estão associados a formação de êmbolos podendo desencadear AVC em pacientes com DC, principalmente na forma crônica cardíaca (CAROD-ARTAL et al., 2005). Entretanto, diferentes estudos têm sugerido a ocorrência de AVC em indivíduos chagásicos mesmo na ausência desses fatores de risco (OLIVEIRA-FILHO et al., 2005, BARBOSA et al., 2006).

Em um estudo de Jesus et al. (2011), o DTC foi utilizado para detectar microêmbolos em indivíduos com insuficiência cardíaca, e foi observado a ocorrência de microembolia silenciosa na artéria cerebral média em 6,2% dos pacientes da amostra, sendo que 89% tinham a DC como etiologia da cardiopatia. Em um estudo transversal, o diagnóstico de DC foi estabelecido após ter ocorrido AVC em aproximadamente 40% dos pacientes e a etiologia de cardioembolia foi em 52,2% dos pacientes (CAROD-ARTAL et al., 2003).

Oliveira-Filho (2012) demonstrou através DTC microembolia em 16% de pacientes com DC o qual foi significativamente maior que o controle (2%) que apresentavam outras cardiomiopatias. Pacientes com microembolia apresentam um alto risco de morte. Portanto, a realização de DTC pode ser um marcador importante em pacientes chagásicos com risco de embolia, como nos portadores de cardiopatia chagásica crônica com diagnóstico de fibrilação atrial.

Com relação aos aspectos epidemiológicos, este estudo realizado em doze povoados da zona rural do município de Umbaúba mostrou uma alta prevalência (12,1%) para *T. cruzi* na população pesquisada, quando comparada com outros estudos da região nordeste (SILVA et al., 2010; FREITAS et al., 2015; BRITO et al., 2012; FREITAS et al., 2017). Com a implantação do programa de controle da doença de Chagas através de medidas para redução da população de triatomíneo, por iniciativa dos países do Cone Sul em 1991 (SILVEIRA e DIAS, 2011; Silveira, 2000), o Brasil recebeu, em 2006, a certificação formal de interrupção da transmissão pelo *Triatoma infestans*. Entretanto, estima-se que ainda existam entre dois e três milhões de indivíduos infectados no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018; DIAS et al., 2016)

Os indivíduos soropositivos tiveram uma média de idade de 55.0 anos, demonstrando que estes pacientes foram infectados provavelmente por volta dos

anos setenta por via vetorial, onde havia uma grande infestação de triatomíneos na região (CAMARGO et al., 1984; SILVEIRA, 2011; BORGES-PEREIRA et al., 2001). A prevalência do gênero feminino (SILVA et al., 2010; BORGES-PEREIRA et al., 2001; ANDRADE et al., 2015) foi 2 vezes maior que a do masculino sendo observado essa predominância em quase todas as faixas etárias. Em grupos etários muito elevados, costuma ser mais alta a prevalência entre as mulheres, pois a letalidade da doença de Chagas é maior no gênero masculino (DIAS e COURA, 1997).

A grande maioria destes indivíduos trabalhava na lavoura, com baixa renda familiar, onde as mulheres também tinham o trabalho rural como sua principal atividade laborativa, demonstrando uma estreita relação com o nível de escolaridade, cujo índice de analfabetismo foi de 33,3% e elevada porcentagem (64%) com apenas primeiro grau. Essas são características normalmente encontradas nos indivíduos portadores da doença de Chagas relatadas na literatura (DIAS et al., 1997; BRITO et al., 2012; ANDRADE et al., 2015; CARVALHO et al., 2013).

Com relação ao contato com o vetor transmissor da doença, mais da metade dos indivíduos soropositivos afirmaram contato prévio com o vetor, sendo estatisticamente significativo quando comparado com os soronegativos, esses achados também foram relatados por outros autores (BRITO et al., 2012; POMPILIO et al., 2005). Apenas um participante recebeu transfusão de sangue, o que denota que a via de transmissão dos indivíduos infectados tenha sido a vetorial. Em decorrência destes achados, as políticas de saúde visando a continuidade de ações de combate ao triatomíneo transmissor devem ser mantidas.

Mais da metade dos indivíduos estudados já tinham evoluído para outras formas determinantes da doença e se encontravam em uma faixa etária acima de 50 anos de idade, corroborando com dados de literatura, onde 30 a 40% desenvolvem a forma cardíaca, digestiva ou cardiodigestiva, geralmente 10-30 anos após a infecção inicial (DIAS et al., 2016; RASSI et al., 2010; MS, 2018; ANDRADE et al., 2011), assim acometendo o indivíduo numa fase produtiva da vida (MONCAYO, 2003), muitas vezes impossibilitando de exercerem suas atividades laborativas.

A cardiopatia chagásica crônica, forma que mais acomete o indivíduo e de mais elevada morbimortalidade (DIAS et al., 2016; COURA e DIAS, 2009), foi a mais

frequente neste estudo (35,2%), sendo semelhante aos estudos de Borges-Pereira e cols. (1998). Esses autores avaliaram retrospectivamente 298 pacientes chagásicos, dos quais 30% apresentavam cardiopatia. Andrade e cols. (2015) observaram doença cardíaca em 32,2% de 186 pacientes. Não registrou-se queixas cardíacas específicas, entretanto, a hipertensão arterial, comorbidade mais frequente, teve a mesma prevalência que em estudo prévio (GURGEL et al., 2003). No eletrocardiograma, o bloqueio de ramo direito isolado ou associado ao bloqueio da divisão ântero-superior do ramo esquerdo foi encontrado em um quarto dos participantes, e são as mais comumente relatadas nos pacientes chagásicos (BORGES-PEREIRA et al., 2008; PEREIRA, WILLCOX, COURA, 1985; GOLDBAUM et al., 2004). No inquérito eletrocardiográfico nacional realizado entre 1977 e 1981 (GONÇALVES et al., 2011), o Estado de Sergipe apresentou um percentual de 46,3%, e neste estudo detectou-se uma frequência mais elevada em torno de 60,5%, semelhante ao Estado de Goiás (63,6%), este com o maior percentual no inquérito.

As alterações digestivas, segundo Prata (2001) e Peñaranda-Carrillo et al. (2006), ocorrem em 15-20% dos pacientes chagásicos em áreas endêmicas, especialmente no esôfago e cólon. São decorrentes principalmente do comprometimento do sistema nervoso entérico, em particular do plexo mioentérico de Auerbach, cursando com incoordenação motora, acalasia esfícteriana, hipertrofia muscular e, finalmente, dilatação, culminando na formação do megaesôfago e megacólon (REZENDE, 1997). Evidenciamos a presença de megaesôfago em 21,1% dos pacientes, semelhante ao relatado por Castro e cols. (2009) de 18,6%, distribuídos na mesma proporção entre os grupos I e II (40%) e metade no grupo III. Por ser de progressão lenta, os pacientes de grau III já referiram disfagia importante com comprometimento da qualidade de vida. Em dois pacientes deste grupo foi indicado tratamento cirúrgico, e eles foram submetidos a cardiomiectomia de Heller durante o estudo com resultado satisfatório.

O estudo radiológico do cólon nem sempre é factível em um estudo de campo, por ser um exame incômodo (PINOTTI, 1983) aliado à dificuldade de acesso a equipamento de raios X, alguns autores consideram apenas critérios clínicos, como constipação intestinal de até oito dias ou presença de fecaloma para o diagnóstico de megacólon (MACÊDO, 1976). Foi encontrado megacólon em 15,4%

dos chagásicos examinados nesta região, sendo elevado, considerando o estudo de Castro e cols. (2010), realizado em pacientes do Projeto Mambai, onde encontrou 6,3%. Faria (1978) encontrou 2,1% em estudo realizado no município de Luz, Estado de Minas Gerais. Porém, houve certa similaridade com o estudo realizado por Andrade e cols. (2015) no Rio Grande do Norte com prevalência de 12,9%.

7 CONCLUSÕES

1. Não foi observado alteração da velocidade do fluxo da circulação cerebral ao DTC entre as formas crônicas da DC e os controles.

2. A correlação entre VMACM e a idade, nas formas cardíacas, indeterminada e controle demonstrou diminuição da VMACM com o avançar da idade. Com as formas digestiva e cardiodigestiva ocorreu o contrário.

3. O índice de pulsatilidade da artéria cerebral média não apresentou alteração dos valores nas formas clínicas crônicas da doença de Chagas.

4. O índice de pulsatilidade da artéria cerebral média nas formas clínicas crônicas da doença de Chagas e nos controles foram semelhantes.

5. Não foi detectado microêmbolos ao exame de doppler transcraniano nem nos indivíduos chagásicos nem nos controles.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O acompanhamento dos pacientes chagásicos crônicos estudados nesta pesquisa com o doppler transcraniano, à medida em que a doença evolua, poderá demonstrar assinaturas sonográficas promissoras como caracterizadoras de cada fase clínica. A pesquisa de microêmbolos foi importante como método profilático nesses indivíduos.

REFERÊNCIAS

AASLID, R.; MARKWALDER, T-M.; NORNES H. Noninvasive Transcranial Doppler Ultrasound Recording of Flow Velocity in Basal Cerebral Arteries. **J Neurosurg**, 57:769-74, 1982.

ABEL, L.C.; RIZZO, L.V.; IANNI, B.; et al. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection. **J Autoimmun**, 2001;17:99-107.

ALIBERTI, J.C.S.; CARDOSO, M.A.A.G.; MARTINS, G.A.; GAZZINELLI, R.T.; VIEIRA, L.Q., SILVA, J.S. Interleukin-12 Mediates Resistance to *Trypanosoma cruzi* in Mice and is Produced by Murine Macrophages in Response to Live Trypomastigotes. **Infection and Immunity**, v. 64(6), p. 1961-1967, 1996.

AMATO-NETO, V.; DE MARCHI, C.R.; ROSSITTO, S.T.; NASCIMENTO, M.S. Avaliação da Sensibilidade da Diluição 1/20 pela Reação de Imunofluorescência Indireta, no Diagnóstico Sorológico da Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 35, n. 2, 2002.

AMERISO, S.F.; PAGANINI-HILL, A.; MEISELMAN, H.J.; FISHER, M. Correlates of Middle Cerebral Artery Blood Velocity in the Elderly. **Stroke**. 1990; 21(11):1579–1583. [PubMed: 2237952]

ANDRADE, C.M.; CÂMARA, A.C.J.; NUNES, D.F.; GUEDES, P.M.M.; PEREIRA, W.O.; CHIARI E.; et al. Chagas disease: morbidity profile in an endemic area of Northeastern Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2015; 48(6):706-715.

ANDRADE, J.P.; MARIN NETO, J.A.; PAOLA, A.A.V.; VILAS-BOAS, F.; OLIVEIRA, G.M.M.; BACAL, F.; et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica: resumo executivo. **Arq. Bras. Cardiol.**, 2011; 96(6):434-442

ANDRADE, J.P.; et al. I Diretriz Latino-Americana para o Diagnóstico e Tratamento da Cardiopatia Chagásica: resumo executivo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 96, n. 6, p. 434-442, 2011.

ANDRADE, Z.A.; SADIGURSKY, M. Trombo-Embolismo em Chagásicos sem Insuficiência Cardíaca. **Gaz. Med. Bahia**. 1971;71:59-64.

ARAS, R.M.J.A.; MOTA, G.; GOMES, I.; MELO, A. Cerebral infarction in autopsies of Chagasic patients with heart failure. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, n. 4, p. 414-6, 411-3, 2003.

ASSESSMENT: Transcranial Doppler Report of the American Academy of Neurology. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. **Neurology**, 40:680-1,1990.

BABIKIAN, V.L.; WECHSLER, L.R. **Transcranial Doppler Ultrasonography**. 2ª ed. [s.l.] Butterworth Heinemann, 1999.

BARBOSA, M.F.; ABDALA, N.; CARRETE Jr., H.; NOGUEIRA, R.G.; NALLI, D.R.; FONSECA, J.R.F.; SZEJNFELD, J. **Doppler Transcraniano Convencional em Voluntários Assintomáticos**: variabilidade e valores de referência para parâmetros de fluxo sanguíneo. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2006; 64(3b): 829-838.

BISSCHOPS, L.L.; van der HOEVEN, J.G.; HOEDEMAEKERS, C.W. Effects of Prolonged Mild Hypothermia on Cerebral Blood Flow After Cardiac Arrest. **Crit Care Med.** 2012; 40(8):2362–2367.

BORGES, J.D.; et al. Seroprevalence of Chagas disease in schoolchildren from two municipalities of Jequinhonha Valley, Minas Gerais, Brasil; six years following the onset of epidemiological surveillance. **Rev. do Inst. de Med. Trop.** São Paulo, v. 48, n. 2, p. 81-86, 2006.

BORGES-PEREIRA, J.; SARQUIS, O.; ZAUZA, P.L.; BRITTO, C.; LIMA, M.M. Epidemiologia da Doença de Chagas em Quatro Localidades Rurais de Jaguaruana, Estado do Ceará: soroprevalência da infecção, parasitemia e aspectos clínicos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2008; 41(4):345-351.

BORGES-PEREIRA, J.; XAVIER, S.S.; PIRMEZ, C.; COURA, J.R. Doença de Chagas em Virgem da Lapa, Minas Gerais, Brasil. IV. Aspectos Clínicos e Epidemiológicos do Aneurisma Ventricular Esquerdo. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 1998; 31(5):457-463.

BORGES-PEREIRA, J.; ZAUZA, P.L.; GALHARDO, M.C.; NOGUEIRA, J.S.; PEREIRA, G.R.O.L.; CUNHA, R.V. Doença de Chagas na População Urbana do Distrito Sanitário de Rio Verde, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2001; 34:459-466.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 38 (supl.3), p.3-29, 2005.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz. Brasília. 2012. Disponível em: www.fiocruz.br/chagas/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=130>. Acesso:01/2018.

BRASS, L.M.; PAVLAKIS, S.G.; DeVIVO, D.; PIOMELLI, S.; MOHR, J.P. **Transcranial Doppler Measurements of the Middle Cerebral Artery**. Effect of hematocrit. *Stroke.* 1988; 19(12):1466–1469. [PubMed:3059585]

BRENER, Z.; ANDRADE, Z.A.; BARRA-NETO, M. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 55-56.

BRITO, C.R.N.; SAMPAIO, G.H.F.; CÂMARA, A.C.J.; NUNES, D.F.; AZEVEDO, P.R.M.; CHIARI EGLER et al. Seroepidemiology of *Trypanosoma cruzi* Infection in the Semiarid Rural Zone of the State of Rio Grande do Norte, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2012; 45(3):346-352.

BUSTAMANTE, J.M.; NOVARESE, M.; RIVAROLA, H.M.; LO PRESTI, M.S.; FERNANDEZ, A.R.; ENDERS, J.E.; FRETES, R.; PAGLINI-OLIVA, P.A. Reinfections and *Trypanosoma cruzi* Strains Can Determine the Prognosis of the Chronic Chagasic Cardiopathy in Mice. **Parasitol Res**, 2007; 100(6): 1407-1410.

CAMARGO, M.E.; SILVA, G.R.; CASTILHO, E.A.; SILVEIRA, A.C. Inquérito Sorológico da Prevalência da Infecção Chagásica no Brasil, 1975-1980. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo 1984; 26(4):192-204.

CARDOSO, R.; MACEDO, F.Y.; GARCIA, M.N.; GARCIA, D.C.; BENZO, A.M.; AGUILAR, D.; JNEID, H.; BOZKURT, B. Chagas Cardiomyopathy is Associated with Higher Incidence of Stroke: a meta-analysis of observational studies. **Journal of Cardiac Failure**, 2014. Volume 20, Issue 12, 931 – 938.

CAROD-ARTAL, F.J.; VARGAS, A.P.; HORAN, T.A.; NUNES, L.G. Chagasic Cardiomyopathy is Independently Associated with Ischemic Stroke in Chagas disease. **Stroke**, 2005;36:965e70.

CAROD-ARTAL, F.J.; VARGAS, A.P.; MELO, M.; HORAN, T.A. American trypanosomiasis (Chagas' disease): an unrecognized cause of stroke. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**. 2003; 74: 516-518.

CARVALHO, R.B.; SILVA, H.C.; COUTO, M.V.G.; CONCEIÇÃO, F.B.; RIBEIRO Jr.; G., BASTOS, C.J.C. Perfil Biossocial dos Indivíduos Portadores de Doença de Chagas Atendidos no Ambulatório de Infectologia do Hospital Couto Maia, Salvador, Bahia. **Rev. Baiana Saúde Pública**, 2013; 37 (Supl 1):133-43.

CASTRO, C.; HERNANDEZ, E.B.; REZENDE, J.; PRATA, A. Estudo Radiológico do Megacólon em Área Endêmica de Doença de Chagas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2010; 43(5):562-566.

CASTRO, C.; PENARANDA-CARRILO, R.; REZENDE, J.; PRATA, A. Estudo Longitudinal do Megaesôfago Chagásico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2009; 42 (sup II):69-72.

CHAGAS, C. **Nova Tripanozomíase Estudos Sobre a Morfologia Humana e o Evolutivo do Schizotrypanum cruzi**. Mem.do Inst. Oswaldo Cruz, 1909; Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 159-218.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem: resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. Mem Inst Oswaldo cruz. 1911;3:219-75.

CHAPADEIRO, E.; LOPES, E.R. **Anatomia Patológica da Doença de Chagas Humana**, cap. 4; 67-84. In: DIAS, JCP., and COURA, JR., org. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 1997. 486 p.

CÓRDOVA, E.; MAIOLO, E.; CORTI, M.; ORDUÑA, T. Neurological Manifestations of Chagas disease. **Neurol Res**. 2010, Apr; 32(3):238-44.

COURA, J.R.; ABREU, L.L.; WILCOX, H.P.F.; PETANA, W. Estudo Comparativo com Emprego de Benzonidazol, Nifurtimox e Placebo, na Forma Crônica da Doença de Chagas, em Área de Campo com Transmissão Interrompida. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 30: 139-144, 1997.

COURA, J.R.; DIAS, J.C. Epidemiology, Control and Surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 2009; 104(Suppl I):31-40.

CUNHA-NETO, E.; RIZZO, L.V.; ALBUQUERQUE, F.; et al. Cytokine production profile of heart-infiltrating T cells in Chagas' disease cardiomyopathy. **Braz J Med Biol Res.** 1998; 31:133-137.

CREMA, E.; CRUVINEL, L.A.F.; WERNECK, A.M.; OLIVEIRA, R.A.; SILVA, A.A. Correlação Manométrico-Radiológica e sua Importância no Tratamento Cirúrgico do Megaesôfago Chagásico. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 6, p. 665-669, 2003.

DEMOLIS, P.; CHALON, S.; GIUDICELLI, J.-F. Repeatability of Transcranial Doppler Measurements of Arterial Blood Flow Velocities in Healthy Subjects. **Clinical Science**, 1993;84:599-604.

DIAS, J.C.P. The Indeterminate Form of Human Chronic Chagas Disease: a clinical epidemiological review. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 22, n. 3, p. 147-56, 1989.

DIAS, J.C.P. Southern Cone Initiative for the Elimination of Domestic Populations of *Triatoma Infestans* and the Interruption of Transfusional Chagas disease. Historical aspects, present situation, and perspectives. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 1, p. 11–18 (supl), 2007.

DIAS, J.C.P.; AMATO-NETO, V. Prevenção Referente às Modalidades Alternativas de Transmissão do *Trypanosoma cruzi* no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, supl. 2, p. 68-72, 2011.

DIAS, J.C.P.; COURA, J.R. **Epidemiologia**. In: Dias JCP and Coura JR. Clínica e terapêutica da Doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 1997.p.33-66. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>. Acesso em: 02/02/2018.

DIAS, J.C.P.; RAMOS Jr. A.N.; GONTIJO, E.D.; LUQUETTI, A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; COURA, J.R. et al. II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiol Serv. Saúde**. 2016; 25 (1): 7-86.

DOERING, T.J.; BRIX, J.; SCHNEIDER, B.; RIMPLER, M. Cerebral Hemodynamics and Cerebral Metabolism During Cold and Warm Stress. **Am J Phys Med Rehabil**. 1996; 75(6):408–415. [PubMed: 8985103]

ENGMAN, D.M. Induction of Cardiac Autoimmunity in Chagas Heart Disease: a case for molecular mimicry. **Autoimmunity**, 2006; 39(1): 41-54.

FARIA, C.A. **Condições de Saúde e Doença de Trabalhadores Rurais do Município de Luz MG, com Especial Atenção a Prevalência e Morbidade da Moléstia de Chagas**. [Tese de Doutorado]. [Belo Horizonte]: Universidade Federal de Minas Gerais; 1978.

FERREIRA, R.C.; IANNI, B.M.; ABEL, L.C.; et al. Increased Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Asymptomatic/“Indeterminate” and Chagas Disease Cardiomyopathy Patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**. 2003; 98:407-411.

FIERMONTE, G.; ALOE SPIRITI, M.A.; LATAGLIATA, R.; PETTI, M.C.; GIACOMINI, P. Polycythaemia Vera and Cerebral Blood Flow: a preliminary study with transcranial Doppler. **J Intern Med.** 1993; 234(6):599–602. [PubMed: 7903108]

FIGUEIREDO, S.S.; CARVALHO, T.C.; NOBREGA, B.B.; RIBEIRO, F.A.Z.; TEIXEIRA, K.I.S.S.; XIMENES, C.A. Caracterização Radiográfica das Manifestações Esofagogastrointestinais da Doença de Chagas. **Radiol. Bras.**, v. 35, n. 5, 2002.

FONSECA, A.L.; MARTINS, W.P. **Ecocardiografia na Avaliação da Doença de Chagas.** Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Disponível em: <http://eurp.books.officelive.com/20100202.aspx>.

FORJAZ, S.V. Aspectos Neurológicos da Doença de Chagas: sistema nervoso central. **Arq. Neuro-psiquiat.** São Paulo. Vol. 25, n° 3, pg. 175-190,1967.

FREITAS, E.C.; OLIVEIRA, M.F.; ANDRADE, M.C.; VASCONCELOS, A.S.O.B.; SILVA FILHO, J.D.; CÂNDIDO, D.S. et al. Prevalence of Chagas disease in a rural área in the State of Ceará, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, 2015; 57(5):431-433.

FREITAS, E.C.; OLIVEIRA, M.F.; VASCONCELOS, A.S.O.B.; SILVA FILHO, J.D.; VIANA, C.E.M.; GOMES, K.C.M.S. 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(1):44-51.

FULLERTON, H.J.; ADAMS, R.J.; ZHAO, S.; JOHNSTON, S.C. Declining Stroke Rates in Californian Children with Sickle Cell Disease. **Blood.** 2004; 104(2):336–339.

GASCON, J.; BERN, C.; PINAZO, M.J. Chagas Disease in Spain, the United States and Other Non-Endemic Countries. **Acta Trop**, 2010; 115 (1-2):22-27.

GLASS, I. Aspectos clínicos epidemiológicos da doença de Chagas em Umbaúba, região sul do Estado de Sergipe. Tese. Universidade Federal de Sergipe. São Cristovão, Sergipe. 2012.

GOLDBAUM, M.; AJIMURA, F.Y.; LITVOC, J.; CARVALHO, S.A.; ELUF-NETO, J. American Trypanosomiasis and Electrocardiographic Alterations Among Industrial Workers in São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo 2004; 46(6):299-302.

GOMES, Y.M.; et al. S. Serodiagnosis of Chronic Chagas Infection by Using EIE recombinant – Chagas – Biomanguinhos kit. **Mem Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 4, p. 497-501, 2001.

GONÇALVES, J.G.; PRATA, A.; DIAS, J.C.P.; MACEDO, V. O Inquérito Eletrocardiográfico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2011; 44(suppl.2):40.

GROLIMUND, P.; SEILER, R.W. Age Dependence of the Flow Velocity in the Basal Cerebral Arteries - a transcranial Doppler ultrasound study. **Ultrasound Med Biol.** 1988; 14(3):191–198.

GURGEL, C.B.F.M.; MIGUEL Jr., A.; MENDES, C.R.; ZERBINI, C.O.; CARCIONI, T.M. Frequência da Hipertensão Arterial na Doença de Chagas Crônica: estudo clínico retrospectivo. **Arq. Bras. Cardiol.**, 2003; 81(6):545-548.

GUEDES, P. M. M.; DE ANDRADE, C. M.; NUNES, D. F.; DE SENA PEREIRA, N.; QUEIROGA, T. B. D.; MACHADO-CORLHO, G. L. L., et al. Inflammation Enhances the Risks of Stroke and Death in Chronic Chagas Disease Patients. **PLoS Neglected Tropical Diseases**. 2016;10(4): e0004669.

HALSEY, J.H. Effect of Emitted Power on Waveform Intensity in Transcranial Doppler. **Stroke**, 1990; 21:1573-1578.

HENNERICI, M.; RAUTENBERG, W.; SITZER, G.; SCHWARTZ, A. Transcranial Doppler Ultrasound for the Assessment of Intracranial Arterial Flow Velocity - Part 1 Examination Technique and Normal Values. **Surg. Neurol.**, 1987;27:439-448.

IANNI, B.M.; MADY, C. Terapêutica da Forma Crônica da Doença de Chagas. É Eficaz o Tratamento Etiológico? **Arq. Bras. Cardiol.** v. 70, n. 1,1998.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/>. Acessado em: agosto 2018.

JESUS, P.A.P.; NEVILLE, I.; CINCURÁ, A.; MENEZES, D.; VIEIRA-DE-MELO, R.; LACERDA, A.; VIANA, L.C.; PEREIRA, D.F.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, V.; REIS, F.J.F.B.; MACEDO, C.; OLIVEIRA-FILHO, J. Stroke History and Chagas Disease are Independent Predictors of Silent Cerebral Microembolism in Patients with Congestive Heart Failure. **Cerebrovasc Dis.**, 31: 19-23, 2011.

LANA, M.; TAFURI, W.L. **Trypanosoma cruzi e Doença de Chagas**. In: NEVES, DP. Parasitologia Humana, 11 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010, p.85-108.

LAUAR, K.M.; OLIVEIRA, A.R.; REZENDE, J.M. Valor do Tempo de Esvaziamento Esofagiano no Diagnóstico da Esofagopatia Chagásica (prova de retenção). **Rev. Goiana Med.**, 1959; 5:97-102.

MACÊDO, V. Influência da Exposição à Reinfecção na Evolução da Doença de Chagas. **Rev. Pat. Trop.**, 1976; 5:33-116.

MACKO, R.F.; AMERISO, S.F.; AKMAL, M.; et al. Arterial Oxygen Content and Age are Determinants of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity. **Stroke**. 1993; 24(7):1025–1028. [PubMed: 8322377]

MALAFAIA, G.; RODRIGUES, A.S.L. Centenário do Descobrimiento da Doença de Chagas: desafios e perspectivas. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** Uberaba, v. 43, n. 5, p. 483-485, Oct. 2010.

MARIN-NETO, J.A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B.C.; SIMOES, M.V. Heart Disease in Latin America-Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. **Circulation**, v. 115, p. 1109-1123, 2007.

MARTINS-MELO, F.R.; RAMOS, A.N. Jr.; ALENCAR, C.H.; HEUKELBACH, J. Prevalence of Chagas disease in Brazil: a systematic review and meta-analysis. **Acta Trop.** 2014; 130:167-174.

MEIRA, W.S.F. et al. *Trypanosoma cruzi* Recombinant Complement Regulatory Protein: a novel antigen for use in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of Chagas disease. **Journal of Clinical Microbiology.** v. 40, n. 10, p. 3735-3740, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). **Doença de Chagas.** 2010. Disponível em: [portal.saude.gov.br/doença de Chagas](http://portal.saude.gov.br/doença%20de%20Chagas). Acesso em: 20/02/2018

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Chagas Aguda no Brasil: série histórica de 2000 a 2013. **Bol Epidemiol.** 2015;46(21):1-9.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doença de Chagas.** Disponível em: portaldasaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerioprincipal/svs/doença-de-chagas. Acesso em: mar. 2018.

MONCAYO, A. Chagas Disease: Current Epidemiological Trends after the Interruption of Vectorial and Transfusional Transmission in the Southern Cone Countries. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz,** v. 98, n. 5, p. 577-591, 2003.

MONCAYO, A.; ORIZ, M.I. An Update on Chagas Disease (human american trypanosomiasis). **Ann. Trop. Med. Parasitol.,** 2006; 100(8):663-677.

MORAES-SOUZA, H.; FERREIRA-SILVA, M.M. Control of transfusional transmission. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 44 (Suppl. 2), 64–67., 2011.

MOREIRA, H.; REZENDE, J.M.; SEBBA, F., AZEVEDO, I.F.; LEITE, A.C.A.; SOARES, E.P. Megacólon Chagásico. **Rev. Bras. Colo Proct.,** v. 3, n. 4, p. 152-162, 1983.

MULLER, M.; SCHIMRIGK, K. A comparative assessment of cerebral haemodynamics in the basilar artery and carotid territory by transcranial Doppler sonography in normal subjects. **Ultrasound in Medicine and Biology.** 1994; v. 20, Issue 8 , 677-687.

NUNES, M.C.P; KREUSER, L. J.; RIBEIRO, A. L.; SOUSA, G. R.; COSTA, H. S.; BOTONI, F. A. et al. Prevalence and Risk Factors of Embolic Cerebrovascular Events Associated With Chagas Heart Disease. **Global heart.** 2015, Vol: 10, Issue: 3, Page: 151-7.

NUSSENZVEIG, I.; SPINA-FRANÇA-NETO, A.; WAJCHEMBERG, B.L.; MACRUZ, R.; TIMONER, J.; SERRO AZUL, L.G. Acidentes Vasculares Cerebrais Embólicos na Cardiopatia Crônica Chagásica. **Arq. Neuropsiquiatr.** 1953; 11: 386-402.

OLIVEIRA-FILHO, J. Stroke and Brain Atrophy in Chronic Chagas Disease Patients a New Theory Proposition. **Dementia & Neuropsychologia,** 2009 March; 3(1):22-26.

OLIVEIRA-FILHO J.; DIAS, J.S.; JESUS, P.A.P.; NETO, N.J.S.B.; ARASA, R.; RREIS, F.J.F.B.; FURIE, K.L. Clinical Assessment, Neuroimaging and

Immunomarkers in Chagas Disease Study (CLINICS): rationale, study design and preliminary findings. **Dementia & Neuropsychologia**, 2012 September;6(3), 180-187.

OLIVEIRA-FILHO, J.; VIANA, L.C.; VIEIRA-DE-MELO, R.M.; FAICAL, F.; TORREAO, J.A.; VILLAR, F., et al. Chagas Disease is an Independent Risk Factor for Stroke: Baseline Characteristics of a Chagas Disease Cohort. **Stroke**. 2005. Sep; 36(9): 2015–7.

OLIVEIRA-FILHO, J.; VIEIRA-DE-MELO, R.M.; REIS, P.S.; LACERDA, A.M.; NEVILLE, I.S.; CINCURA, C, et al. Chagas Disease is Independently Associated with Brain Atrophy. **J Neurol**. 2009, Aug; 256(8):1363–5.

OLIVEIRA-MARQUES, D.S.; BONAMETTI, A.M.; MATSUO, T.; GREGORI JUNIOR, F. The Epidemiologic Profile and Prevalence of Cardiopathy in *Trypanosoma cruzi* Infected Blood Donor Candidates, Londrina, Paraná, Brazil. **Rev. do Inst. de Med. Trop. de São Paulo**, v. 47, n. 6, p. 321-326, 2005.

PAZIN-FILHO, A.; ROMANO, M.M.; ALMEIDA-FILHO, O.C.; FURUTA, M.S.; VIVIANI, L.F.; SCHIMIDT, A. et al. Minor segmental wall motion abnormalities detected in patients with Chagas disease have adverse prognostic implications. *Braz. J Med Biol Res*. 2006;39(4):483-7.

PENARANDA-CARRILLO, R.; CASTRO, C.; REZENDE, J.; PRATA, A.; MACEDO, V. Estudo Radiológico do Esôfago de Chagásicos, em 25 anos do Projeto Mambá. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 39, n. 2, p. 152-155, 2006.

PEREIRA, J.B.; WILLCOX, H.P.; COURA, J.R. Morbidade da Doença de Chagas III. Estudo Longitudinal de seis anos, em Virgem da Lapa, MG, Brasil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 1985; 80:63-71.

PÉREZ-MOLINA, J. A; MOLINA, I. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82–94.

PINOTTI, H.W. **Aspectos Sócio Econômicos do Megaesôfago e Megacólon**. In: Raia, A.A., editor. *Manifestações Digestivas da Moléstia de Chagas*. São Paulo: Sarvier; 1983. p. 21-24.

POMPILIO, M.A.; DORVAL, M.E.M.C.; CUNHA, R.V.; BRITTO, C.; BORGES-PEREIRA, J. Epidemiological, Clinical and Parasitological Aspects of Chagas' disease in Mato Grosso do Sul State. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2005; 38(6):473-478.

POULIN, M.J.; LIANG, P.J.; ROBBINS, P.A. Dynamics of the Cerebral Blood Flow Response to Step Changes in End-Tidal PCO₂ and PO₂ in Humans. **J Appl Physiol**. 1996; 81(3):1084–1095. [PubMed:8889738]

PRATA, A. Clinical and Epidemiological Aspects of Chagas disease. **Lancet Infect Dis**. 2001; 1:92-100.

PURKAYASTHA, S.; SOROND, F. **Transcranial Doppler Ultrasound**: Technique and Application, **Semin Neurol**. 2012; 32(04): 411-420.

RADANOVIC, M.; SCAFF, M. Uso do Doppler Transcraniano para Monitorização do Vasoespasmismo Cerebral Secundário à Hemorragia Subaracnóide. **Rev. Assoc. Med. Bras.** [Internet]. 2001, Mar [cited 2018 May 28]; 47(1): 59-64.

RASSI-JUNIOR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas disease. **Lancet.** 2010; 375: 1388- 402.

RASSI-JUNIOR, A.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J.A. Chagas Heart Disease: pathophysiologic mechanisms, prognostic factors and risk stratification. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 104, supl.1, 2009.

REZENDE, J.M. O Aparelho Digestivo na Doença de Chagas: aspectos clínicos. In: Dias JCP and Coura JR. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral** [online]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997; p.153-176. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.

REZENDE, J.M. Classificação Radiológica do Megaesôfago. **Rev. Goiana Med.**, v. 28, p.187-91,1982.

RIBEIRO, A.L.P.; ROCHA, M.O.C. Forma Indeterminada da Doença de Chagas: considerações acerca do diagnóstico e do prognóstico. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 3, p. 301-314, 1998.

RINGELSTEIN, E.B.; KAHLSCHEUER, B.; NIGGEMEYER, E.; OTIS, S.M. Transcranial Doppler Sonography: anatomical landmarks and normal velocity values. **Ultrasound Med Biol**, 1990;16:745-761.

SACKS, D.; SHER, A. Evasion of Innate Immunity by Parasitic Protozoa. **Nat Immunol**, 2002;3(11): 1041-1047.

SIAB – Sistema de Informação à Atenção Básica – Umbaúba/SE, Prefeitura Municipal de Umbaúba. Secretaria de Planejamento. Consulta em: set. 2016.

SILVA, E.M.; ROCHA, M.O.C.; SILVA, R.C.; PAIXÃO, G.C.; BUZZATI, H.; SANTOS, A.N.; et al. Clinic and Epidemiological Study on Chagas Disease in the Serra Azul District of Mateus Leme, Central-Western Region of the State of Minas Gerais, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2010; 43(2):178-181.

SILVEIRA, A.C. Situação do Controle da Transmissão Vetorial da Doença de Chagas nas Américas. **Cad. Saúde Pública**, 2000; 16(Supl 2):35-42.

SILVEIRA, A.C. O Inquérito Triatomínico (1975-1983). **Rev. da Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 44, Suplemento II, 2011.

SILVEIRA, A.C.; DIAS, J.C. O Controle da Transmissão Vetorial. História sobre a doença de Chagas no Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 2011; 44(supl. 2):52-63.

SILVEIRA, A.C.; SILVA, G.R.; PRATA, A. O Inquérito de Soroprevalência da Infecção Chagásica Humana (1975-1980). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2011; 44 (Supl. II): 33-39.

SLOAN, M.A.; ALEXANDROV, A.V.; TEGELER, C.H., et al. Transcranial Doppler Ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. **Neurology**, 2004; 62:1468-1481.

SLIWKA, U.; JOB, F.-P.; WISSUWA, D.; DIEHL, R.R.; FLACHSKAMPF, F.-A.; HANRATH, P.; NOTH, J. Occurrence of Transcranial Doppler High-Intensity Transient Signals in Patients with Potential Cardiac Sources of Embolism. A Prospective Study. **Stroke**, 26:2067-70, 1995.

SORTERBERG, W.; LANGMOEN, I.A.; LINDEGAARD, K.-F.; NORNES, H. Side-to-side differences and day-to-day variations of transcranial doppler parameters in normal subjects. **J. Ultrasound Med.**, 1990;9:403-409.

TEICHOLZ, L.E.; KREULEN, T. Problems in Echocardiographic Volume Determinations: echocardiographic correlations in the presence or absence of asynergy. **Am. J. Cardiol.**, v. 37, p. 7-11, 1976.

THOMAS, D.J.; MARSHALL, J.; ROSS RUSSELL, R.W.; WETHERLEY-MEIN G.; DU BOULAY, G.H.; PEARSON, T.C.; SYMON, L.; ZILKHA, E. Effect of Haematocrit on Cerebral Blood-Flow in Man. **Lancet**, 1977; 8045:941-3.

TZENG, Y.C.; WILLIE, C.K.; ATKINSON, G.; LUCAS, S.J.; WONG, A.; AINSLIE, P.N. Cerebrovascular Regulation During Transient Hypotension and Hypertension in Humans. **Hypertension**, 2010; 56(2):268–273. [PubMed: 20547971]

VIANNA, G. Contribuição para o estudo da anatomia patológica da Moléstia de Carlos Chagas (Esquizotroponoze humana ou tireoidite parasitária). Mem Inst Oswaldo cruz. 1911;3:276-92.

VINHAES, M.C.; DIAS, J.C.P. Doença de Chagas no Brasil. **Cad. Saúde Públ.** 16 (Supl. 2.): 7-12. 2000.

VRIENS, E.M.; KRAAIER, V.; MUSBACH, M.; WIENEKE, G.H.; van HUFFELEN, A.C. Transcranial Pulsed Doppler Measurements of Blood Velocity in the Middle Cerebral Artery: reference values at rest and during hyperventilation in healthy volunteers in relation to age and sex. **Ultrasound Med Biol.** 1989; 15(1):1–8. [PubMed: 2646803].

WACKERMANN, P.V.; FERNANDES, R.M.F.; ELIAS Jr. J.; SANTOS, A.C.; MARQUES, W.; BARREIRA, A.A. Involvement of the Central Nervous System in the Chronic Form of Chagas' disease. **J. Neurol. Sci.** 2008 Jun 15;269(1-2):152-7.

WHITE, D.N.; CURRY, G.R.; STEVENSON, R.J. The Acoustic Characteristics of the Skull. **Ultrasound Med Biol**, 1978; 4:225-252.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Chagas disease (American trypanosomiasis)**. Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en. Acesso em: mar. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Control of Chagas Disease. Report of a WHO Expert Committee Geneva. **WHO Technical Report Series**. n.º 905, 2002.

ANEXOS

ANEXO A: QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

ANEXO A: QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

Data: / /2015		Número Protocolo:	
			C.I.:
Nome:			
Local de Nascimento:		Data de Nascimento:	
Idade:	Sexo: ()F ()M	Telefone:	
Endereço:			
Cidade:		Raça: ()Branca () Mulato () Negra	
História de Transfusão Sanguínea: () negativa () positiva () não sabe		Contato com barbeiro: () sim () não () não sabe Sorologia para Dc de Chagas: () sim () não () positivo () negativo	
Número de pessoas domiciliadas na residência:		Residências Anteriores: () zona rural () cidade	
Procedência da pessoa domiciliada:		Tempo que está residindo em Umbaúba:	
CONDIÇÕES SOCIAIS:			
Escolaridade: () sem estudo () 1º grau incompleto () 1º grau completo () 2º grau incompleto () 2º grau completo () 3º grau incompleto () 3º grau completo			
Profissão:		Localização de trabalho: Renda mensal média:	
CONDIÇÕES DE HABITAÇÃO:			
1) Tipo de revestimento interno: () madeira () reboco com pintura () reboco sem pintura () tijolo a vista () outros () taipa			
2) Tipo de revestimento externo: () madeira () reboco com pintura () reboco sem pintura () tijolo a vista () outros () taipa			
Possui sanitário: () sim () não		Abastecimento de água canalizada: () sim () não	
Presença de energia elétrica: () sim () não		Se não, qual?	
CONTROLE DE VETORES:			
Realização de dedetização: () sim () não Se sim quando foi realizada?			

ANEXO B: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**TERMO DE COMPROMISSO**

Eu, Ivani Rodrigues Glass, pesquisadora da Universidade Federal de Sergipe, solicito o consentimento do Senhor (a) _____ para a realização da pesquisa “Características Hemodinâmicas Cerebrais não Invasivas em Indivíduos com Doença de Chagas Crônica do Município de Umbaúba, Estado de Sergipe”. Permitindo a realização de entrevista e coleta de sangue para verificar presença da doença de Chagas. Caso os exames de sangue mostrarem um resultado positivo para doença de Chagas, será realizado exame clínico para obtenção de dados sobre seu estado de saúde, outros exames complementares, como ecocardiograma e ECG e/ou enema opaco e doppler transcraniano, e acompanhamento no ambulatório de infectologia do Hospital Universitário.

Na divulgação dos resultados da pesquisa, não será relatada a identidade dos participantes. Será assegurado a todos os indivíduos o direito de desistir de sua participação a qualquer momento, se assim desejar.

Esta pesquisa não tem o objetivo de modificar o tratamento que o Sr (a) estiver recebendo. Desta forma não haverá risco de natureza física ou psíquica para os participantes o presente estudo.

Gostaríamos que soubesse que a sua contribuição é muito importante para o nosso trabalho, que tem como objetivo enriquecer o nosso conhecimento e melhorar a prestação de serviço à comunidade.

Umbaúba (SE), ____ de _____ de _____

Assinatura participante ou representante legal

Assinatura do Pesquisador