UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Sandra Monetti Dumont Sanches

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO AUTONÔMICA ESOFÁGICA E CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

Belo Horizonte
2024

Sandra Monetti Dumont Sanches

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇAO AUTONÔMICA ESOFÁGICA E CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Manoel Otávio da Costa Rocha.

Coorientador: Prof. Bruno Ramos Nascimento

Belo Horizonte
2024

Sanches, Sandra Monetti Dumont.
SA194a Associação entre disfunção autonômica esofágica e cardíaca na Doença de Chagas [recursos eletrônicos]. / Sandra Monetti Dumont Sanches. - - Belo Horizonte: 2024.
118f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Manoel Otávio da Costa Rocha.
Coorientador (a): Bruno Ramos Nascimento.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Doença de Chagas. 2. Denervação Autônoma. 3. Transtornos da Motilidade Esofágica. 4. Cintilografia. 5. Frequência Cardíaca. 6. Dissertação Acadêmica. I. Rocha, Manoel Otávio da Costa. II. Nascimento, Bruno Ramos. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 705

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

ATA DE DEFESA DE TESE

Aos treze dias do mês de junho de dois mil e vinte e quatro (13/06/2024), às 14:00 (quatorze) horas, realizou-se a defesa híbrida, na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, sessão pública para a 228ª defesa de tese de **SANDRA MONETTI DUMONT SANCHES,** número de registro 2020712223, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube ao **PROF. MANOEL OTÁVIO DA COSTA ROCHA,** orientador principal. Inicialmente, o presidente fez a apresentação dos demais componentes da Comissão Examinadora, assim constituída: **PROF. MANOEL OTAVIO DA COSTA ROCHA - ORIENTADOR (UFMG), PROF. BRUNO RAMOS NASCIMENTO – COORIENTADOR (UFMG), PROFA. SÔNIA FRANCISCA DE SOUZA (FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - MG), PROF. AIRANDES DE SOUSA PINTO (UEFS) - PARTICIPAÇÃO POR VIDEOCONFERÊNCIA, PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES (UFMG) - PARTICIPAÇÃO POR VIDEOCONFERÊNCIA, PROF. FERNANDO ANTÔNIO BOTONI (UFMG) PARTICIPAÇÃO POR VIDEOCONFERÊNCIA.** Em seguida, a candidata fez a apresentação de sua **Tese de Doutorado,** intitulada: ***"ASSOCIAÇÃO ENTRE DISFUNÇÃO AUTONOMICA ESOFÁGICA E CARDÍACA NA DOENÇA DE CHAGAS".*** Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar a tese **APROVADA.** O resultado final foi comunicado publicamente à candidata e ao público, pelo presidente da Comissão. Conforme arts. 76 e 77 das Normas Gerais de Pós-Graduação da UFMG, as defesas de dissertação e tese são públicas. A aluna e os membros da banca estão cientes e autorizaram a gravação desta defesa, que ficará disponibilizada em acervo da Universidade. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros titulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 13 de junho de 2024.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Documento assinado eletronicamente por **Manoel Otavio da Costa Rocha, Professor do Magistério Superior**, em 14/06/2024, às 14:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Airandes de Sousa PInto, Usuário Externo**, em 14/06/2024, às 20:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Professora do Magistério Superior**, em 17/06/2024, às 22:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Bruno Ramos Nascimento, Professor do Magistério Superior**, em 19/06/2024, às 13:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Fernando Antonio Botoni, Decano(a)**, em 24/06/2024, às 20:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Sônia Francisca de Souza, Usuária Externa**, em 25/06/2024, às 07:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3292552** e o código CRC **3003F2C8**.

À minha família, que sempre me motivou a seguir meus objetivos, razão pela qual cheguei até aqui e pretendo seguir caminhando e crescendo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida.

Ao meu orientador e amigo, Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha, por apoiar e acreditar no meu trabalho, pelas boas conversas e reflexões e, principalmente, por me influenciar na busca pela excelência, pensamento crítico e gosto pela pesquisa.

Aos meus colegas da Medicina Nuclear, em especial à Profª. Viviane Santuari Parisotto Marino, parceira e incentivadora, obrigada por se doarem para que eu me dedicasse a este trabalho.

Aos residentes e a todos os funcionários do Setor de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas (HC-UFMG), pelo empenho na realização dos exames cintilográficos.

Aos pacientes do Ambulatório de Referência em Doença de Chagas, pela cooperação, sempre disponíveis e confiantes.

Aos funcionários da Unidade Funcional Cardiologia, 5º andar do HC-UFMG, em especial ao técnico Edson, a colaboração de vocês foi fundamental para elaboração deste trabalho.

Aos funcionários do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP), por serem, também, tão solícitos.

A todos aqueles que, de alguma maneira, contribuíram para minha formação ética, profissional e científica

“Rien dans la vie n’est à craindre, tour doit être compris.” Marie Curie

RESUMO

A doença de Chagas (dCh) é uma doença tropical negligenciada que apresenta curso clínico bastante variável, podendo se manifestar nas formas clínicas indeterminada (FCI), cardíaca, digestiva ou, ainda, cardiodigestiva. A forma determinada mais prevalente é a cardiopatia chagásica crônica (CCC), caracterizada por disfunção ventricular progressiva e notadamente arritmias complexas e morte súbita, ligadas à disfunção autonômica, entre outros mecanismos. A dismotilidade esofágica pode ser um marcador indireto do comprometimento autonômico entérico observado na forma digestiva e pode guardar semelhanças com a CCC na progressão da dCh. Desenhou-se este estudo para avaliar a possível associação entre a denervação autonômica esofágica e cardíaca nas formas indeterminada e CCC. Sessenta e um pacientes com diagnóstico sorológico de dCh foram agrupados em FCI (28) e CCC (33), sendo 54,1% mulheres, idade média de 57 anos, todos submetidos à cintilografia esofágica, sendo registrados o tempo de trânsito esofágico (TTE) e percentual de esvaziamento esofágico (%EE). Os pacientes também foram submetidos à monitorização por Holter 24 horas (h) e os índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e carga de extrassístoles ventriculares (ESV) foram revisadas por um cardiologista experiente. A correlação entre as variáveis de TTE, %EE, VFC (SDNN - desvio-padrão da média de intervalos RR normais, HFP – potência de frequência alta, LFP – potência de frequência baixa), além do número de ESV em 24h foram analisados com *software* IBM SPSS 23. A fração de ejeção de ventrículo esquerdo foi menor no grupo CCC (44,0 ± 10,8 vs. 65,6 ± 5,7, p<0,001). A disfunção autonômica mostrou padrão distinto entre FCI e CCC, com menor valor de SDNN e LF/HF no grupo CCC (100,0 ± 49,9 vs. 124,4 ± 43,9, p=0,049 e 1,4 (0,9 - 2,2) vs. 4,7 (1, 7 - 9,6), p<0,001, respectivamente). O grupo CCC também apresentou maiores valores de ESV em 24h 890,0 (120,0 - 2743,0) vs. 44,5 (1,2 – 228,7), p<0,001). Houve correlação inversa e significativa entre TTE e SDNN (ß=- 0,474, p<0,001), LFP (ms²) (ß=-0,272, p=0,036), HFP (ms²) (ß=-0,363, p=0,004) e LH/FH (ß=-0,321, p=0,012) na amostra total. Houve correlação significativa e direta entre TTE e ESV (ß=0,573, p=0,001) na amostra total. Em conclusão, indivíduos com maior dismotilidade esofágica apresentaram menores valores dos componentes oscilatórios da VFC e maior densidade arrítmica, possivelmente como resultado de denervação cardíaca simpática e parassimpática mais grave.

Palavras-chave: doença de Chagas; denervação autonômica; cintilografia de trânsito esofágico; variabilidade da frequência cardiaca.

ABSTRACT

Chagas disease (Chd) is a neglected tropical disease that has a variable clinical course and can manifest in indeterminate (IF), cardiac, digestive, or cardio-digestive forms. The most prevalent determined form is chronic chagasic cardiomyopathy (CCC), characterized by by progressive ventricular dysfunction, complex arrhythmia and sudden death, linked to autonomic dysfunction, among other mechanisms. Esophageal dysfunction may be an indirect marker of enteric autonomic impairment observed in the digestive form. We aimed to evaluate the possible association between esophageal and cardiac autonomic denervation in indeterminate and CCC forms. Sixty-one patients with a serological diagnosis of Chd were grouped into IF (28) and CCC (33), 54,1% women, mean age 57 years, submitted to esophageal scintigraphy and esophageal transit time (ETT) and percentage of esophageal emptying (%EE) were recorded. Patients also underwent 24-hour Holter monitoring and heart rate variability (HRV) indices and ventricular extrasystole (VES) burden were reviewed by a cardiologist. The correlation between TTE, %EE, and HRV (SDNN - standard deviation of mean normal RR intervals, HFP - high-frequency power, LFP - low-frequency power), in addition to ESV in 24 hours were analyzed with IBM SPSS 23 software. The left ventricular ejection fraction was lower in the CCC group (44,0 ± 10,8 vs. 65,6 ± 5,7, p<0,001). Autonomic dysfunction showed a distinct pattern between IF and CCC, with lower SDNN and LF/HF values in the CCC group (100,0 ± 49,9 vs. 124,4 ± 43,9, p=0,049 e 1,4 (0,9 - 2,2) vs. 4,7 (1, 7 - 9,6), p<0,001, respectively). The CCM group also had higher 24h VES values 890,0 (120,0 - 2743,0) vs. 44,5 (1,2 – 228,7), p<0,001. There was significant inverse correlation between ETT and (ß=- 0,474, p<0,001), LFP (ms²) (ß=-0,272, p=0,036), HFP (ms²) (ß=-0,363, p=0,004) and LH/FH (ß=-0,321, p=0,012) in the total sample. There was also a statistically significant and direct correlation between ETT and VES (ß=0,573, p=0,001) in the total sample. In conclusion, Chd patients with greater esophageal dysmotility showed a decrease in the oscillatory components of HRV and greater arrhythmic density, possibly as a result of more severe sympathetic and parasympathetic cardiac denervation.

Keywords: Chagas disease; autonomic denervation; esophageal transit scintigraphy; heart rate variability.

FIGURAS

FIGURA 1 – ESQUEMA DE CONTRAÇÃO E DISTENSÃO DO ESÔFAGO DURANTE O PERISTALTISMO INDUZIDO PELA DEGLUTIÇÃO 39
FIGURA 2 – REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CURVA "ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO" DERIVADA DAS REGIÕES DE INTERESSE (ROIS) 42
FIGURA 3 – CURVA "ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO" EM VOLUNTÁRIO SAUDÁVEL 43
FIGURA 4 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) NO ESÔFAGO E CURVA "ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO" COM PADRÃO DE ADINAMIA 44
FIGURA 5 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) NO ESÔFAGO E CURVA "ATIVIDADE RADIOATIVA VERSUS TEMPO" COM PADRÃO DE INCOORDENAÇÃO 45
FIGURA 6 – IMAGEM CONDENSADA DE UM ESTUDO DE CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO 55
FIGURA 7 – REGIÃO DE INTERESSE (ROI) DESENHADA EM TORNO DE TODO ESÔFAGO 56
FIGURA 8: BOX PLOT TTE POR FORMA CLÍNICA 61
FIGURA 9 - BOX PLOT DOS VALORES DE SDNN, RMSSD, LH/FH POR FORMA CLÍNICA 62
FIGURA 10 - DISPERSÃO COMPARANDO OS VALORES DE TTE E SDNN, LFP, HFP, LH/FH, ESV 64

QUADROS

QUADRO 1 – ESTADIAMENTO DO COMPROMETIMENTO MIOCÁRDICO NA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA.....33
***QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DA CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA*.....51**

TABELAS

TABELA 1- CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA POR GRUPO (N=61) 61
TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DOS RESULTADOS DO HOLTER NA AMOSTRA TOTAL E POR GRUPO (N=61) 63
TABELA 3 – CORRELAÇÃO* ENTRE TTE E RESULTADOS DO HOLTER (GERAL E POR GRUPO) 64
TABELA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE AS FREQUÊNCIAS DE ALTERAÇÕES ENTRE TTE E SDNN ESTRATIFICADO POR FORMA CLÍNICA 65
TABELA 5 – CORRELAÇÃO* ENTRE ESTOTAL E HF, LF E SDNN (GERAL E POR GRUPO) 65
TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE ALTERAÇÃO DA TTE E VALORES DE HF E LF/HF, ESTRATIFICANDO POR FORMA CLÍNICA..... 66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%EE – Percentagem de Esvaziamento Esofágico

^{99m}Tc – Tecnécio 99 metaestável

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

AE – Átrio Esquerdo

AT2 – Receptor de Angiotensina do subtipo II

BAV – Bloqueio Átrio-Ventricular

BAVT – Bloqueio Átrio-Ventricular Total

BB – Beta Bloqueador

BCRD – Bloqueio Completo do Ramo Direito

BCRE – Bloqueio Completo do Ramo Esquerdo

bpm – Batimentos por Minuto

CCC – Cardiopatia Chagásica Crônica

CCC5 – Forma Cardíaca Dilatada

CMDCh – Cardiomiopatia Dilatada Chagásica

CMDI – Cardiomiopatia Dilatada Idiopática

COEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CTR-DIP – Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias

dCh – Doença de Chagas

dL – Decilitros

ECG – Eletrocardiograma

EIE – Esfincter Inferior do Esôfago

Elisa – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ESSV – Extrassístole supraventricular

ESV – Extrassístole ventricular

EStotal – Extrassístole total

FC – Frequência Cardíaca

FCI – Forma Crônica Indeterminada

FEVE – Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo

g – Gramas

GE – General Electric

Gy – Gray

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HBAE – Hemibloqueio Anterior Esquerdo

HC-UFMG – Hospital das Clínicas da UFMG

HFP – *high frequency power*, Potência de Frequência Alta

IC – Insuficiência Cardíaca

IECA – Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina

IFI – Imunofluorescência Indireta

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

KeV - Kiloelétron-volt

LFP – *low frequency power,* Potência de Frequência Baixa

mBq – Megabecquerel

mCi – Milicurie

MHz – Mega-hertz

mL – Mililitro

mm – Milímetros

mmHg - Milímetro de Mercúrio

NYHA – *New York Heart Association*

ROI – Região de Interesse

rMSSD – Raiz quadrada das Médias Sucessivas entre Intervalos RR Normais

s – Segundos

SC – Estanho Coloidal

SCA – Sem Cardiopatia Aparente

SDNN – Desvio-padrão dos Intervalos RR Normais

SNA – Sistema Nervoso Autônomo

SNE – Sistema Nervoso Entérico

T. cruzi – Trypanosoma cruzi

T4 – Tiroxina

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF-α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

TP – *total power*: potência total

TSH – Hormônio estimulante da tireoide

TTE – Tempo de Trânsito Esofágico

TV –Taquicardia ventricular

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

USA - *United States of America*

VE – Ventrículo Esquerdo

VEd – Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLFP – *very low frequency power*, Potência de Frequência Muito Baixa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 19

2 REVISÃO DA LITERATURA 22

2.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS 22
2.2 DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS 25
2.3 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA 30
(FONTE: (MARIN-NETO *ET AL.*, 2023) 33
2.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA À ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA 33
2.5 FORMA DIGESTIVA DA DOENÇA DE CHAGAS 36
2.6 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO 39
2.7 RELAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO E CARDÍACO 45

3 HIPÓTESE 48

4 OBJETIVOS 49

4.1 OBJETIVO GERAL 49
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 49

5 MÉTODOS 50

5.1 TIPO DE DELINEAMENTO 50
5.2 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA E SELEÇÃO DOS PACIENTES 50
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 51
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 52
5.5 GRUPO CLÍNICO 53
5.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA 53
5.7 ELETROCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL 54
5.8 ECOCARDIOGRAFIA 54
5.9 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFAGÁGICO 55
5.10 ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (SISTEMA HOLTER 24 HORAS) 57
5.11 CÁLCULO AMOSTRAL 57
5.12 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS 58
5.12.1 Variáveis explicativas (independentes) 58
5.12.2 Variáveis-resposta (dependentes) 58
5.13 NORMATIZAÇÃO TÉCNICA 58
5.14 ASPECTOS ÉTICOS 58
5.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA 59

6 RESULTADOS 60

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA 60

7 DISCUSSÃO 67

8 CONCLUSÕES 76

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS 77

10 PROPOSIÇÕES 78

REFERÊNCIAS 79

ANEXOS E APÊNDICES 96

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (dCh) é uma doença tropical negligenciada e um reconhecido problema de saúde pública na América Latina(MONCAYO; SILVEIRA, 2009).

Observa-se declínio substancial na prevalênci, estimada em seis milhões de casos globalmente, comparada a 18 milhões em 1990, isto em função de estratégias direcionadas ao vetor e controle de transmissão(RASSI; MARIN-NETO, 2010; WHO, 2018). No Brasil, estima-se que haja atualmente 3,7 milhões de indivíduos infectados, a partir de dados atualizados(LAPORTA; LIMA; MAIA DA COSTA *et al.*, 2024).

No entanto, a doença persiste como importante problema médico-social, afetando indivíduos economicamente produtivos tanto no Brasil como nos demais países endêmicos da América Latina (RIBEIRO; ROCHA, 1998; MARTINS-MELO; RAMOS; ALENCAR *et al.*, 2014).

A dCh apresenta, classicamente, uma fase aguda, geralmente oligossintomática, e uma fase crônica. No curso da vida, aproximadamente 30% dos indivíduos cronicamente infectados desenvolverão manifestações da doença. Envolvimento visceral digestivo é detectado em quase 6% da população chagásica, sendo que a cardiopatia constitui a mais séria complicação, atingindo, em algum momento de suas vidas, um terço dos indivíduos sorologicamente positivos para *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), o parasita responsável pela doença(MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999). Uma recente meta-análise sugeriu que a prevalência das formas clínicas no Brasil pode ser ainda maior, com mais de 10% dos indivíduos com a forma digestiva, e quase 40% com a CCC em indivíduos mais velhos, devido à natureza progressiva da doença(NASCIMENTO; NABACK; SANTOS *et al.*, 2024).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a manifestação mais grave, com elevada morbimortalidade associada a eventos como insuficiência cardíaca progressiva, arritmias e bloqueios cardíacos, tromboembolismo, acidente vascular cerebral e morte súbita (ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007; BIOLO; RIBEIRO; CLAUSELL, 2010; RIBEIRO; NUNES; TEIXEIRA *et al.*, 2012).

A patogenia da CCC não está ainda completamente esclarecida; acreditando-se que o substrato morfológico fundamental seja uma inflamação progressiva e fibrosante do miocárdio, com um envolvimento intrínseco da matriz extracelular (BOGLIOLO, 1976a; b). O acúmulo continuado de colágeno intersticial pode ser

considerado o principal fator responsável pela piora gradativa da função contrátil do miocárdio que nela se observa(TAFURI, 1987). Outro aspecto relevante seria a ativação crônica de fatores inflamatórios no miocárdio, o que poderia implicar no pior prognóstico observado na CCC quando comparada a cardiopatias de outras etiologias(MOCELIN; ISSA; BACAL *et al.*, 2005).

As manifestações clínicas cardíacas resultam das alterações fundamentais (inflamação, lesões celulares e fibrose) que o *T. cruzi* provoca, direta ou indiretamente, nas células especializadas de condução, no miocárdio contrátil e no sistema nervoso autônomo intracardíaco(RASO; CHAPADEIRO; TAFURI *et al.*, 1985). O padrão de envolvimento do sistema de condução cardíaca torna a CCC uma das cardiopatias mais arritmogênicas, com elevada morbimortalidade tanto por bradi quanto por taquiarritmias, em padrões típicos da doença.

Neste contexto, disfunção autonômica cardíaca constitui achado característico da dCh, acometendo precocemente o controle vagal cardíaco(KOEBERLE, 1959; LOPES; TAFURI, 1983; RIBEIRO; MORAES; RIBEIRO *et al.*, 2001; JUNQUEIRA JR, 2012).

Fritz Koeberle, patologista austríaco que mudou-se para Ribeirão Preto na década de 1950, realizou estudos sistemáticos do sistema nervoso intrínseco em diferentes órgãos com alterações patológicas causadas pela dCh. Observou, no esôfago, intensa destruição neuronal que, ao atingir certa intensidade, determinaria alterações morfológicas no órgão(KOEBERLE, 1959; 1963; 1974).

As observações de Koeberle levaram-no a postular que o principal mecanismo responsável pela cardiomegalia e enteromegalia, na dCh, seria a privação parassimpática. De acordo com esta teoria, conhecida como teoria neurogênica, semelhante ao envolvimento orgânico digestivo, a cardiopatia chagásica seria “parassimpaticopriva”: em essência, ele postulou que o desequilíbrio autonômico duradouro conduziria à cardiomiopatia induzida por catecolaminas. Contudo, sabe-se que a patogênese da cardiopatia chagásica é mais complexa, e a teoria neurogênica, nesse contexto, encontra alguns obstáculos conceituais ainda sem resposta. Verifica-se que, até o momento, não se conseguiu comprovar correlação entre depressão parassimpática e disfunção miocárdica inicial ou, ainda, redução na contratilidade do ventrículo esquerdo (VE) mais avançada(KOEBERLE, 1963; MENEGHELLI, 2004; MARIN-NETO; CUNHA-NETO; MACIEL *et al.*, 2007; JUNQUEIRA JR, 2012). Fenômeno que provavelmente resulta da interação de diversas outras vias

patológicas, notadamente mecanismos de inflamação, reparação e fibrose que, associados à ativação de vias imuno-modulatórias comuns às doenças sistêmicas cardíacas e digestivas, e ao envolvimento do sistema nervoso autônomo, resultam no perfil complexo de envolvimento orgânico da dCh (BONNEY; LUTHRINGER; KIM *et al.*, 2019).

Por que o parasita afetaria seletivamente o sistema nervoso autônomo do coração ou do trato digestivo, isoladamente, como se observa em algumas regiões endêmicas?

Em estudo preliminar do mestrado, alterações funcionais do esôfago à cintilografia de trânsito esofágico, considerados marcadores indiretos de disfunção autonômica parassimpática neste órgão, associaram-se à disfunção sistólica do VE e foram mais prevalentes e de maior magnitude em pacientes com maior morbidade cardíaca, expressa pela queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). No entanto, essas alterações funcionais foram evidentes já na forma indeterminada da doença(DUMONT; COSTA; CHAVES *et al.*, 2020), precedendo mesmo as alterações eletrocardiográficas iniciais da dCh. Nossos achados do mestrado sugerem haver concomitância de disfunção do trato digestivo, subclínica, nas formas cardíaca e indeterminada. Restava-nos saber se o comprometimento funcional esofagiano guarda relação com marcadores indiretos de denervação cardíaca.

Como hipótese, assumimos a possibilidade de a disfunção autonômica, na doença de Chagas, ser um processo patogenético organicamente sistematizado.

Nesse contexto, desenhou-se este estudo para avaliar, indiretamente, a denervação autonômica esofágica empregando a cintilografia de trânsito esofágico em estadios evolutivos polares da fase crônica da dCh, formas indeterminada e cardíaca dilatada, e sua possível associação com disfunção autonômica cardíaca, avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) à eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter 24 horas) e, ainda, com maior carga arritmogênica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS

A dCh é um dos principais problemas médico-sociais brasileiros, representando importante endemia no nosso país(ROCHA, 1994; RIBEIRO; ROCHA, 1998).

Dados oficiais da Organização Mundial da Saúde estimam que cerca de seis a sete milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo *T. cruzi*; sendo que, destas, cerca de 1,2 milhão se encontra no Brasil (WHO, 2017). Mais recentemente, estas estimativas foram atualizadas em uma meta-análise abrangente de estudos de prevalência, que estimou que há cerca de 3,7 milhões de infectados no Brasil, dentre os quais 2,1 milhões são mulheres (LAPORTA *et al.*, 2024).

A história natural da dCh compreende classicamente uma fase aguda ou inicial, que é seguida por uma fase crônica que, por sua vez, pode ser dividida nas formas indeterminada, cardíaca, digestiva e mista (cardíaca + digestiva), com diferentes manifestações clínicas(PRATA, 2001; COURA, 2007).

A fase aguda é caracterizada por elevada parasitemia, que pode ser confirmada pelo exame direto do sangue periférico(PRATA, 2001; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010). Os sintomas geralmente são inaparentes ou leves, mimetizando os sinais sistêmicos de uma síndrome febril e a doença aguda grave é incomum (PRATA, 2001; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010).

A doença de Chagas aguda vem se tornando evento cada vez menos frequente nos países endêmicos, inclusive no Brasil, o que se deve principalmente ao controle da transmissão do parasita, vetorial e por transfusão sanguínea (DIAS, 1989).

As manifestações clínicas da fase aguda da se resolvem espontaneamente após quatro a oito semanas, mesmo sem intervenções específicas ou tratamento anti-parasitário. Posteriormente, os pacientes entram na fase crônica da doença(PRATA, 2001; COURA, 2007; COURA; BORGES-PEREIRA, 2010), que pode ter padrões diferentes de progressão, muitas vezes de difícil predição.

A forma crônica indeterminada (FCI) tem relevância, por ser a forma clínica de maior prevalência, apresentando caráter benigno e baixo potencial evolutivo em curto e médio prazos(DIAS; RAMOS JR.; GONTIJO *et al.*, 2016). Cerca de 50% dos indivíduos infectados com *T. cruzi* em áreas endêmicas apresentam a FCI, sendo que sua expectativa de vida se assemelha a de indivíduos sem dCh (DIAS, 1989;

RIBEIRO; ROCHA, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2012). As estimativas de prevalência geral da fase indeterminada variam de acordo com os cenários em que os estudos epidemiológicos foram conduzidos (coortes populacionais, ambulatórios, doadores de sangue, etc.), podendo variar globalmente de 40 a 50%, sendo também maior em regiões não endêmicas para a dCh (NASCIMENTO *et al.*, 2024).

Embora vários estudos longitudinais tenham demonstrado o bom prognóstico dos pacientes com FCI, aproximadamente 2% a 5% deles evoluem anualmente para uma das formas clínicas manifestas da doença, mais comumente cardiopatia incipiente ou graus iniciais de disfunção esofagiana(DIAS, 1989). Dados mais recentes em uma coorte de doadores de sangue no Brasil demonstraram uma progressão para cardiopatia entre indivíduos soropositivos da ordem de 13,8 eventos por 1000 pessoas/ano(NUNES; BUSS; SILVA *et al.*, 2021).

São considerados pacientes com a FCI da dCh aqueles na fase crônica com sorologia reagente e/ou exame parasitológico positivo para *T. cruzi* (Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas, 1985; DIAS, 1989; DIAS *et al.*, 2016) que não apresentam síndrome clínica específica da doença, e com resultados de ECG convencional, estudo radiológico de tórax, esôfago e cólon normais(Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas, 1985). No caso do ECG, considera-se a ausência de alterações típicas da dCh, mesmo na presença de outras anormalidades não associadas com a doença. Neste contexto, não há a necessidade de utilização de outros exames complementares, além destes mencionados, para a definição da FCI (DIAS *et al.*, 2016; MARIN-NETO; RASSI JR; OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Embora a ausência de manifestações clínicas seja a característica mais importante da FCI, sabe-se que, quando estudados por métodos propedêuticos mais sofisticados, uma proporção variável de pacientes na FCI ou sem cardiopatia aparente (MARIN-NETO; ALMEIDA FILHO; PAZIN-FILHO *et al.*, 2002) – estes definidos como aqueles assintomáticos com eletrocardiograma e radiografia de tórax normais ou sem alterações típicas – mostra alterações estruturais ou funcionais do coração e/ou do trato digestivo(LOPES; CHAPADEIRO; ALMEIDA *et al.*, 1975; DIAS, 1989; BARRETTO; IANNI, 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998).

A progressão da FCI para uma forma sintomática pode levar anos ou mesmo décadas. A doença torna-se clinicamente evidente de 10 a 30 anos após a infecção

aguda, afetando órgãos específicos, particularmente o coração, esôfago ou cólon(PRATA, 2001; COURA, 2007).

No Brasil, aproximadamente 20% a 30% dos pacientes desenvolvem a forma cardíaca, 5% a 8% desenvolvem megaesôfago e 4% a 6% megacólon (DIAS, 1989; RIBEIRO; ROCHA, 1998; DIAS *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2024). Da mesma forma que a FCI, a estimativa da proporção de pacientes com as formas clínicas varia de acordo com o cenário de avaliação, e com a endemicidade da área observada (NASCIMENTO *et al.*, 2024).

A cardiopatia chagásica crônica (CCC) é a forma clínica, com envolvimento orgânico, mais prevalente (PINTO DIAS, 1995; PRATA, 2001). A morte súbita e a insuficiência cardíaca progressiva são causas de morte bem reconhecidas em pacientes com esta forma da doença, especialmente naqueles com comprometimento da função sistólica ventricular esquerda(COURA, 2007; RIBEIRO *et al.*, 2012). Caracteristicamente, a CCC é uma das cardiopatias mais arritmogênicas de que se tem conhecimento, tanto em relação à incidência de bradicardias pelo envolvimento progressivo do sistema de condução, quanto pela ocorrência de arritmias ventriculares malignas, pelo padrão de fibrose do tecido miocárdico (NUNES; BEATON; ACQUATELLA *et al.*, 2018). Tais características tornam seu manejo clínico e intervencionista particularmente desafiador.

Pela sua elevada morbimortalidade, a CCC é a forma clínica mais estudada, mas sua patogênese ainda não se encontra completamente esclarecida. Aspecto desafiador da complexa patogênese da CCC consiste na identificação dos mecanismos determinantes da progressão da miocardite crônica focal de baixa intensidade, identificável na FCI, para o dano miocárdico extenso e progressivo da forma crônica cardíaca (MARIN-NETO *et al.*, 2007; ECHAVARRIA; ECHEVERRÍA; STEWART *et al.*, 2021; MARIN-NETO *et al.*, 2023).

Diferentemente daqueles pacientes com CCC, aqueles que desenvolvem as formas digestivas geralmente apresentam bom prognóstico(REZENDE, 1959; 1997; DIAS *et al.*, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2024).

A dCh não constitui uma entidade patológica única, nem mesmo é uma doença uniforme, com padrão semelhante de alterações para todos os pacientes que se encontram na mesma fase da doença(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003; KIERSZENBAUM, 2007; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007). Entre os aspectos intrigantes relacionados à doença, destaca-se a evolução clínica diferenciada em

indivíduos cronicamente infectados. Considera-se que a expressão clínica da dCh e seu prognóstico resultam de fatores múltiplos e complexos ligados ao parasito, ao hospedeiro e à modalidade de interação entre eles, com um reconhecido componente genético que modula esta interação (RIBEIRO; ROCHA, 1998; ROCHA; TEIXEIRA; RIBEIRO, 2007; VASCONCELOS; MONTENEGRO; AZEVEDO *et al.*, 2012; NUNES *et al.*, 2018).

2.2 DISFUNÇÃO AUTONÔMICA NA PATOGENIA DA DOENÇA DE CHAGAS

Os mecanismos pelo qual o *T.cruzi* produz lesões são diversos, dependentes de numerosos fatores que, direta ou indiretamente, interferem na determinação e evolução da infecção pelo parasito(TAFURI, 1987).

Dentre os fatores que dependem do parasito, estão o seu polimorfismo, tropismo, virulência, constituição antigênica, carga inoculada. Dentre os fatores inerentes ao hospedeiro, estariam constituição genética, sexo, idade, raça, espécie, resposta imunológica, fatores nutricionais(TAFURI, 1987).

Segundo Koeberle (1961), o destino do paciente chagásico decide-se na fase aguda da doença.

Alteração patológica comum e característica, presente em graus e extensões variáveis nas fases agudas e crônicas da dCh, é a denervação autonômica, expressão de inflamação e destruição neuronal e ganglionar com perda variável de células nervosas, em especial do seu ramo parassimpático, afetando tanto o trato digestivo como o coração. Esse dano se inicia na fase aguda e continua na fase crônica, ocorrendo por meio de mecanismos não imunes, ou parasitários, e imunológicos, que atuam de maneira exclusiva ou combinada(KOEBERLE, 1968; JUNQUEIRA JR, 2012).

Koeberle (1957) demonstrou que 90% dos neurônios do plexo de Auerbach estão destruídos em pacientes com megaesôfago e que, mesmo naqueles pacientes chagásicos com esôfago não dilatado, já se observa algum grau de denervação. Os estudos quantitativos e comparativos de Koeberle demonstraram que, na dCh, ocorre destruição dos neurônios esofágicos que, ao atingir certa intensidade, determina alterações morfológicas que culminam com o megaesôfago (KOEBERLE, 1957; 1968). Koeberle (1957) também observou que a denervação necessária para o

aparecimento de distúrbios funcionais, seguidos de alterações morfológicas, varia nos diferentes órgãos, sendo que, para o desenvolvimento do megaesôfago, seria necessária denervação de pelo menos 90% dos neurônios. Por outro lado, a destruição de apenas 25% dos neurônios no coração seria necessária para o aparecimento da cardiopatia chagásica(KOEBERLE, 1957; 1968).

Portanto, o mecanismo patogenético das alterações que ocorrem no trato digestivo na dCh decorre da denervação intrínseca das vísceras comprometidas, envolvendo o sistema nervoso autonômico, principalmente o parassimpático, por meio da destruição dos plexos mioentéricos, em particular do plexo de Auerbach. As células nervosas deste plexo sofrem fenômenos degenerativos em meio ao processo inflamatório encontrado em suas vizinhanças, e seu número se reduz acentuadamente(ANDRADE; ANDRADE, 1966; TAFURI; BRENER, 1967; KOEBERLE, 1974).

As lesões dos plexos nervosos com denervação acarretam hipersensibilidade dos órgãos do tubo digestivo. Quando a destruição neuronal compromete 50% dos neurônios do plexo de Auerbach do esôfago, desorganiza-se toda a atividade motora do órgão e, se a destruição atinge 90%, surge dilatação progressiva, associada à dismotilidade (KOEBERLE, 1957; BRASILEIRO FILHO; PITTELLA; PEREIRA *et al.*, 1994).

A denervação ocorre de maneira irregular e em intensidade variável, em função de fatores ligados ao parasito e ao hospedeiro. No esôfago, a degeneração e a consequente redução do número de neurônios do plexo mioentérico ocasiona perda do peristaltismo no corpo do esôfago (aperistalse) e falta de relaxamento do esfíncter esofagiano inferior às deglutições – acalasia –(REZENDE, 1959; 1997).

A despopulação neuronal explica satisfatoriamente a gênese do megaesôfago e megacólon chagásicos e, por analogia, tem sido implicada na teoria neurogênica da CCC, pela qual a destruição preferencial do sistema parassimpático cardíaco, instalando-se de forma intensa e precoce, levaria a prolongado desequilíbrio autonômico e, como consequência, provocaria uma cardiomiopatia induzida por catecolamina(MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999; JUNQUEIRA JR, 2012). Essa denervação tem sido demonstrada anatomicamente por estudos morfológicos nos vários estadios evolutivos da doença(MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999; JUNQUEIRA JR, 2012).

Em acréscimo aos estudos anatomopatológicos, vários estímulos fisiológicos e farmacológicos foram usados para demonstrar a redução na regulação parassimpática do coração. Esses estudos mostraram que pacientes chagásicos geralmente privados da ação inibitória tônica, normalmente exercida pelo sistema parassimpático no nó sinusal, não apresentam mecanismo vagal de resposta e cursam com rápida bradicardia ou taquicardia a alterações transitórias na pressão arterial ou no retorno venoso (AMORIM, D. S.; MANCO, J. C.; GALLO, L., JR. *et al.*, 1982; AMORIM; MARIN NETO, 1995).

Acredita-se atualmente que a patogênese da cardiopatia chagásica seja mais complexa e que a “teoria neurogênica”, conforme entendida com base nos estudos pioneiros de Koeberle, encontraria alguns obstáculos conceituais, ainda sem resposta, para explicar o que se observa na forma cardíaca da doença(MARIN-NETO *et al.*, 2007; JUNQUEIRA JR, 2012).

A patogênese da CCC é multifatorial. Além dos mecanismos neurogênicos com disfunção parassimpática e, em menor escala, simpática, ocorre ainda lesão direta causada pelo parasito, autoimunidade induzida por seus antígenos, com consequente destruição de miócitos e doença microvascular. Também estariam implicados na patogênese as lesões inflamatórias determinadas por eosinófilos, macrófagos e monócitos mediadas por óxido nítrico, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e outras citocinas e quimiocinas(HIGUCHI; BENVENUTI; MARTINS REIS *et al.*, 2003; RASSI; MARIN-NETO, 2010; RASSI; MARIN-NETO; RASSI, 2017).

Macroscopicamente, podem ocorrer dilatação, envolvendo todas as 4 câmaras cardíacas, e eventualmente derrame pericárdico. Histologicamente, a miocardite é difusa com necrose de miócitos, edema intersticial, dilatação vascular e infiltração mono e polimorfonuclear. O processo pode estender-se ao endocárdio, resultando em trombose mural, e também ao sistema de condução, bem como os gânglios neuronais intramurais e extracardíacos. Vasculite e microangiopatia com trombose microvascular são fenômenos também descritos, e o envolvimento cardíaco agudo é caracterizado por um grande número de formas amastigotas do parasita nas miofibras, levando à formação e rompimento de pseudocistos, com posterior ocorrência de necrose de miócitos, adjacente e distante dos sítios de multiplicação do parasita(ROSSI; BESTETTI, 1995; ROSSI; TANOWITZ; MALVESTIO *et al.*, 2010; MARIN-NETO; SIMOES; RASSI JUNIOR, 2013).

Dentre todos esses fatores descritos, o dano miocárdico devido à persistência do parasita é considerado o mecanismo mais importante no desenvolvimento da cardiomiopatia chagásica (ZHANG; TARLETON, 1999). O processo inflamatório, necessário para o controle da proliferação dos parasitos, resulta em danos teciduais que levam à fibrose miocárdica e ao remodelamento cardíaco e, em última instância, à miocardiopatia chagásica (TANOWITZ; MACHADO; SPRAY *et al.*, 2015; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017). A resposta autoimune também pode desempenhar papel significativo na patogênese da CCC (RASSI; MARIN-NETO, 2010; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017; RASSI; MARIN-NETO; RASSI, 2017).

Esses mecanismos ocorreriam conjuntamente e parecem não ser excludentes(ZHANG; TARLETON, 1999).

Em síntese, o que se acredita atualmente é que a presença de elementos parasitários constituiria fator patogenético da maior importância, determinando a eclosão de mecanismos que levariam à inflamação tecidual crônica e progressiva, resultando em degeneração e necrose celulares, fibrose, disfunção da microcirculação (ROSSI *et al.*, 2010) e do sistema nervoso autônomo, culminando em acometimento cardíaco mais ou menos intenso e grave, dependendo da conjunção dos diversos elementos envolvidos (MACHADO; TYLER; BRANT *et al.*, 2012; DUTRA; MENEZES; MAGALHAES *et al.*, 2014).

Os motivos pelos quais a CCC apresenta prognóstico mais reservado ainda precisam ser melhor esclarecidos, mas a disfunção autonômica parece estar implicada, assim como arritmias graves e alterações perfusionais do miocárdio (NUNES; BARBOSA; RIBEIRO *et al.*, 2010). A associação de infiltrado de células mononucleares por todo o miocárdio com grandes áreas confluentes de fibrose (ROSSI; RAMOS; BESTETTI, 2003; BARBOSA; CARDINALLI NETO; OTAVIANO *et al.*, 2011) pode levar a um processo de remodelamento ventricular mais grave e, por fim, à morte. Além disso, a hiperatividade simpática, vista apenas em pacientes com cardiopatia chagásica, pode agravar o processo de remodelamento (BESTETTI; COUTINHO-NETTO; STAIBANO *et al.*, 1995; BARBOSA *et al.*, 2011).

O controle autonômico encontra-se consideravelmente alterado nos pacientes não chagásicos com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca(FRANCIS; GOLDSMITH; LEVINE *et al.*, 1984; TUININGA; CRIJNS; WIESFELD *et al.*, 1993), apesar de poder estar presente, de forma menos intensa,

em estágios mais iniciais do envolvimento cardíaco, de forma concomitante ou mesmo antecedendo as alterações típicas do ECG. Em casos de dilatação ventricular, mesmo na ausência de franca insuficiência cardíaca, ocorre redução do tônus vagal e consequente diminuição do limiar de fibrilação ventricular(SCHWARTZ; VANOLI; STRAMBA-BADIALE *et al.*, 1988).

Uma vez que a denervação se inicia em estadios mais precoces da dCh (LOPES; TAFURI, 1983; AMORIM; MARIN NETO, 1995; MARIN-NETO, 1998) e seria agravada com a evolução da doença e instalação da disfunção ventricular e insuficiência cardíaca, é de se esperar que a disfunção autonômica em pacientes chagásicos seja mais evidente e se torne mais acentuada à medida que se aumente a morbidade cardíaca, contribuindo para o pior prognóstico da doença.

Dávila *et al*. (1998) afirmaram que a disfunção autonômica seria consequência da disfunção ventricular do VE, no entanto, a disautonomia cardíaca parece ser um fenômeno primário, que pode ocorrer de forma exclusiva ou preceder distúrbios mecânicos ventriculares(MARIN-NETO; BROMBERG-MARIN; PAZIN-FILHO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001; ROCHA, 2006; MOLINA, 2006; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2012).

O sistema nervoso autônomo desempenha papel importante na fisiologia do coração, seu automatismo, condutibilidade e excitabilidade, bem como sobre a contractilidade do miocárdio(JUNQUEIRA JR, 1998). Os componentes autonômicos simpático e parassimpático interagem de forma complexa. Enquanto a atividade parassimpática, ou vagal, exerce efeitos inibidores, a simpática é estimuladora de todas as propriedades do coração, sendo potencialmente capaz de induzir instabilidade elétrica e arritmias. Na dCh, o que se observa, geralmente, é a depressão absoluta da atividade parassimpática com hiperatividade simpática relativa e, com o avançar da doença, depressão combinada dos componentes simpáticos e parassimpáticos(JUNQUEIRA JR, 1998).

Disfunções parassimpática e simpática na dCh foram demonstradas em diferentes estudos(JUNQUEIRA JR; GALLO JUNIOR; MANCO *et al.*, 1985; JUNQUEIRA JR, 1990; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001; ROCHA, 2006).

Ribeiro *et al*. (2001) demostraram comprometimento vagal em pacientes com dCh, independente de dilatação ventricular esquerda ou fração de ejeção deprimida, e até mesmo de anormalidades esofágicas radiológicas. Marin Neto *et al*. (1998)

encontraram disfunção autonômica significativa, na ausência de disfunção ventricular esquerda, na forma digestiva da dCh.

Não são conhecidos os mecanismos responsáveis pela disfunção vagal observada na ausência de comprometimento sistólico do ventrículo esquerdo(RIBEIRO *et al.*, 2001). Alguns estudos demonstraram, em pacientes chagásicos, a existência de anticorpos circulantes que se ligam aos receptores β-adrenérgicos e colinérgicos muscarínicos. Esses autoanticorpos poderiam induzir a dessensibilização e bloqueio progressivo dos receptores, determinando denervações parassimpática e simpática parcial (MACHADO; GOMEZ; MACHADO, 1987; BORDA; STERIN-BORDA, 1996; RIBEIRO; GIMENEZ; HERNANDEZ *et al.*, 2007).

Em estudo com pacientes chagásicos utilizando radiotraçadores de perfusão miocárdica (^{201}Tálio) e análogo da norepinefrina (^{123}I-MIBG) realizado por Simões, 2000, observou-se associação entre áreas de fibrose miocárdica mural, na mesma topografia das áreas que apresentam déficit perfusional e comprometimento da inervação simpática (SIMÕES; PINTYA; BROMBERG-MARIN *et al.*, 2000).

Percebe-se que embora não mais se aceite, em sua plenitude, a idéia de Koeberle (1959) atribuindo à denervação parassimpática papel exclusivo na patogênese da CCC, muitos são os indícios de seu papel relevante em processos só observados em pacientes chagásicos e que conferem à doença maior morbimortalidade, além de maiores dificuldades em se definir alvos terapêuticos e estratégias de tratamento da síndrome complexa da insuficiência cardíaca (BESTETTI, 1997).

2.3 CARDIOPATIA CHAGÁSICA CRÔNICA

A CCC é a forma clínica, com envolvimento orgânico, mais prevalente da dCh, afetando pelo menos aproximadamente 20% a 30% dos pacientes na fase crônica, com elevados índices de morbimortalidade e impactos social e médico-trabalhista(DIAS *et al.*, 2016). As manifestações clínicas observadas nesta forma derivam de três síndromes essenciais e que podem coexistir no mesmo paciente: insuficiência cardíaca, arritmias e tromboembolismo sistêmico e/ou pulmonar(MARIN-NETO; SIMÕES; SARABANDA, 1999).

A morte súbita é responsável por cerca de 55% a 65% das mortes, percentual que pode ser maior, uma vez que existe subnotificação, particularmente nas áreas rurais(STANAWAY; ROTH, 2015; BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017). A insuficiência cardíaca progressiva representa 25% a 30% das mortes e o acidente vascular cerebral 10% a 15%(BENZIGER; DO CARMO; RIBEIRO, 2017).

É possível que a alta taxa de morte súbita seja, pelo menos em parte, devida à disfunção autonômica cardíaca, achado característico da dCh e que pode acometer precocemente o controle vagal cardíaco(RIBEIRO *et al.*, 2001), levando ao predomínio da atividade simpática e à possível redução do limiar para arritmias(SCHWARTZ *et al.*, 1988; ROCHA; NUNES; RIBEIRO, 2009). No entanto, não há dados experimentais ou clínicos suficientes para a comprovação desta hipótese, ou seja, que o comprometimento parassimpático seja responsável por desencadear a morte súbita na dCh (MARIN-NETO, 1998).

A cardiomiopatia dilatada chagásica (CMDCh), estadio mais avançado da CCC, se caracteriza por aumento das câmaras ventriculares e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ou disfunção sistólica do VE, associado a manifestações clínicas semelhantes à cardiomiopatia dilatada idiopática (CMDI), embora exiba pior prognóstico quando comparada às cardiomiopatias de outras etiologias (BESTETTI; MUCCILLO, 1997; NUNES *et al.*, 2010; BARBOSA *et al.*, 2011).

Nunes *et al*. (2010) compararam pacientes com CMDCh e CMDI quanto ao desfecho e observaram melhor prognóstico no grupo de CMDI. A avaliação prognóstica desempenha importante papel na tomada de decisão terapêutica e definição de prioridades nos pacientes com CMDCh.

Diante da elevada morbimortalidade ligada à CCC, vários estudos tentaram correlacionar variáveis prognósticas que implicariam em medidas terapêuticas para melhora da sobrevida(VIOTTI; VIGLIANO; LAUCELLA *et al.*, 2004; RASSI, 2006; RASSI; RASSI; RASSI, 2007; RIBEIRO, 2011; BESTETTI, 2011; NUNES, 2012).

O ecocardiograma, método não invasivo e de baixo custo, permite avaliar tanto a função miocárdica global quanto a segmentar, além de identificar marcadores importantes para o estadiamento da cardiopatia(DIAS *et al.*, 2016).

Insuficiência cardíaca grave (classe funcional III e IV da *New York Heart Association* – NYHA) e disfunção sistólica global do ventrículo esquerdo estão entre os fatores prognósticos mais importantes na CCC (MADY; CARDOSO; BARRETTO *et al.*, 1994; RASSI; RASSI; LITTLE *et al.*, 2006) e que podem ser estudados por meio

de variáveis ecocardiográficas como a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), parâmetro mais importante para quantificação da função sistólica do VE, e o diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (VEd). Ambos permitem avaliar o coração como bomba mecânica e estimar a classe funcional da insuficiência cardíaca (IC). Diversos autores demonstraram que a FEVE e VEd são fatores prognósticos e preditores de eventos desfavoráveis em pacientes chagásicos(VIOTTI *et al.*, 2004; VIOTTI; VIGLIANO; LOCOCO *et al.*, 2005; RASSI *et al.*, 2006; BENCHIMOL BARBOSA, 2007; RIBEIRO; CAVALVANTI; LOMBARDI *et al.*, 2008).

Sob o ponto de vista prognóstico e terapêutico, é possível classificar os pacientes com a CCC em cinco estadios distintos (A, B1, B2, C e D) apresentados no quadro 1(XAVIER; SOUSA; HASSLOCHER-MORENO, 2005; ANDRADE; MARIN NETO; PAOLA *et al.*, 2011; RIBEIRO; SABINO; MARCOLINO *et al.*, 2013; DIAS *et al.*, 2016).

Pacientes com a FCI apresentam eletrocardiograma (ECG) normal (estágio A). O aparecimento de anormalidades ao ECG implica progressão da doença (estágio B) e precede o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca (estágios C e D). A morte súbita pode interromper o curso natural da doença a qualquer momento, mesmo antes do desenvolvimento dos sintomas (estágio A ou B), e, como já mencionado, a morte ainda pode ocorrer por insuficiência cardíaca progressiva ou acidente vascular cerebral(ANDRADE *et al.*, 2011; MARIN-NETO *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Estadiamento do comprometimento miocárdico na cardiopatia chagásica crônica

	FORMA INDETERMINADA	CARDIOMIOPATIA CRÔNICA DA DOENÇA DE CHAGAS			
	Estágio A	**Estágio B1**	**Estágio B2**	**Estágio C**	**Estágio D**
Características	Assintomático; Sem doença estrutural cardíaca e digestiva (ECG e estudo radiológico); Risco de desenvolver CCDC (30%)	Doença estrutural cardíaca; Função ventricular sistólica global normal; Sem sintomas de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sem sintomas de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sintomas prévios ou atuais de IC	Doença estrutural cardíaca; Disfunção ventricular sistólica global; Sintomas de IC em repouso, refratários ao tratamento clínico otimizado
ECG	Normal	Alterado	Alterado	Alterado	Alterado
Disfunção ventricular segmentar	Geralmente ausente	Pode estar presente	Pode estar presente	Pode estar presente	Pode estar presente
FEVE (Eco – Simpson)	≥ 55%	≥ 55%	< 55% (geralmente entre 41% e 54%)	< 55% (geralmente ≤ 40%)	Geralmente ≤ 25%
Classe funcional (NYHA)	Não aplicável	I	I	I, II, III ou IV	IV
Cardiomegalia (Rx tórax)	Ausente	Ausente	Pode estar presente	Geralmente presente	Presente
Arritmia ventricular complexa* (Holter 24h)	Geralmenete ausente	Pode estar presente	Geralmente presente	Presente	Presente
Fibrose miocárdica (realce tardio à RMC)	Pode estar presente	Geralmente presente	Geralmente presente	Presente	Presente

** pares/salvas de extrassistoles ventriculares. CDCC: cardiomiopatia crônica da doença de Chagas; ECG: eletrocardiograma; FEVE: fração de ejeção ventricular esquerda; Insuficiência cardíaca; NYHA: New York Heart Association; RMC: ressonância magnética cardíaca.*

(FONTE: (MARIN-NETO *ET AL.*, 2023)

2.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA À ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA

A investigação dos ritmos complexos do coração, atualmente conhecido como variabilidade da frequência cardíaca (VFC) começou nas décadas de 1960 e 1970, com o surgimento de um sistema de processamento de sinal e se expandiu rapidamente(MCCRATY; SHAFFER, 2015; SHAFFER; GINSBERG, 2017). A VFC obtida em gravações da eletrocardiografia dinâmica (sistema Holter de 24horas) é uma ferramenta útil para a avaliação não invasiva do sistema nervoso autônomo. Ela representa a flutuação nos intervalos de tempo entre batimentos cardíacos adjacentes (MCCRATY; SHAFFER, 2015; SHAFFER; GINSBERG, 2017) .

Um bom estado de saúde é o resultado de interações dinâmicas e bidirecionais entre múltiplos sistemas de controle neural, hormonal e mecânico tanto local (coração) como central (sistema nervoso). A VFC é, portanto, considerada uma medida da função neurocardíaca que, por sua vez, reflete as interações coração-cérebro e a dinâmica do sistema nervoso autônomo (SNA)(MCCRATY; ATKINSON; TOMASINO *et al.*, 2009).

Uma VFC reduzida pode estar relacionada a estados de doença ou predizer mortalidade, porque reflete redução na capacidade de resposta adaptativa do coração a estímulos fisiológicos.

Na década de 1970, foi demonstrado que a VFC reduzida estava relacionada à neuropatia autonômica, em pacientes diabéticos, mesmo antes do início dos sintomas(BRAUNE; GEISENDÖRFER, 1995).

Importante indicador do balanço autonômico do coração é a capacidade de resposta da FC de acordo com diferentes situações. A FC responde de maneira dinâmica, apresentando maiores valores durante o dia ou em situações de estresse mental e menor em repouso. A incapacidade dos sistemas autorregulatórios fisiológicos de se adaptarem ao contexto em que o sujeito está vivenciando, geralmente está associado a estados patológicos(MCCRATY; SHAFFER, 2015). Tais associações entre VFC e estados patológicos graves se refletem, por exemplo, nos achados de redução de parâmetros de VFC em pacientes gravemente enfermos em unidades de terapia intensiva, e outros estados como o acidente vascular encefálico, inclusive com robustas associações com mortalidade(LEES; SHAD-KANEEZ; SIMPSON *et al.*, 2018; JOHNSTON; BARRETT-JOLLEY; KRIGE *et al.*, 2020).

A FC estimada em um determinado momento representa a relação entre o estímulo neural parassimpático (vago), que retardam a FC, e o simpático que o aceleram. A FC intrínseca gerada pelo nó sinusal é de cerca de 100 batimentos por minuto (bpm). A atividade parassimpática predomina quando a FC está abaixo dessa taxa, durante as atividades diárias normais e quando em repouso ou sono. Quando a FC está acima de 100 bpm, a atividade simpática predomina. Portanto, a FC reflete melhor o equilíbrio relativo entre os sistemas simpático e parassimpático. A FC média, em 24 horas, em pessoas saudáveis é de aproximadamente 73 bpm. Frequências mais altas são marcadores independentes de mortalidade em amplo espectro de condições. À medida que a FC aumenta ocorre encurtamento do tempo entre os batimentos cardíacos para a variabilidade ocorrer, assim, a VFC diminui. Em FC mais baixas há maior tempo entre os batimentos cardíacos e a variabilidade naturalmente aumenta(OPTHOF, 2000; MCCRATY; SHAFFER, 2015).

A VFC pode ser avaliada por diferentes métodos analíticos, embora as mais comumente usadas sejam análise de domínio de frequência e análise no domínio do tempo, obtidos por meio da eletrocardiografia dinâmica.

Para a análise no domínio do tempo, expressa em milissegundos, mede-se durante um intervalo de tempo de 24 horas, cada intervalo RR normal entre batimentos sinusais e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão) calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos(VANDERLEI; PASTRE; HOSHI *et al.*, 2009).

Os índices estatísticos, no domínio do tempo, são (VANDERLEI *et al.*, 2009):

a) SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais gravados em um intervalo de tempo, expresso em ms;

b) SDANN - Representa o desvio padrão das médias dos intervalos RR normais, a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo, expresso em ms;

c) SDNNi - É a média do desvio padrão dos intervalos RR normais a cada cinco minutos, expresso em ms;

d) rMSSD - É a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes, em um intervalo de tempo, expresso em ms;

e) pNN50 - Representa a porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms.

Para a análise no domínio da frequência, procede-se ao registro contínuo do eletrocardiograma durante períodos curtos (minutos) ou prolongados (24 horas), representando-se graficamente os intervalos RR normais em relação ao tempo, a VFC é então decomposta em componentes oscilatórios fundamentais, por meio de algoritmos matemáticos.

Em 1996, uma força-tarefa da Sociedade Europeia de Cardiologia e da Sociedade Norte-Americana de Estimulação Cardíaca e Eletrofisiologia publicou relatório sobre as oscilações do ritmo cardíaco dividindo a VFC em quatro bandas de frequência primárias: alta frequência (HF), baixa frequência (LF), muito baixa

frequência (VLF) e ultrabaixa frequência (LSF). A maioria das análises de VFC é feita em segmentos de cinco minutos (de uma gravação de 24 horas)(MALIK, 1996):

a) Componente de alta frequência (*High Frequency* - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;

b) Componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;

c) Componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) - Índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (VANDERLEI *et al.*, 2009; SHAFFER; GINSBERG, 2017)

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpato-vagal sobre o coração(MCCRATY; SHAFFER, 2015).

A VFC apresenta limitações, como refletir predominantemente alterações do componente vagal e pode sofrer influência da faixa etária, da doença de base, do estado hemodinâmico do paciente e de suas atividades físicas no momento da aquisição do registro eletrocardiográfico. Apesar disto, a VFC tem sido aceita como um método simples, não invasivo, quantitativo e capaz de avaliar a influência do SNA sobre o coração (LOMBARDI; SANDRONE; MORTARA *et al.*, 1996).

2.5 FORMA DIGESTIVA DA DOENÇA DE CHAGAS

A esofagopatia ocorre em aproximadamente 5% a 8% dos casos com a forma digestiva, acometendo indivíduos na sua maioria com idade entre 20 e 59 anos, com maior incidência no sexo masculino e notadamente nas regiões abaixo da linha equatorial, principalmente nas zonas rurais da região central do Brasil(SCHMUNIS, 1994; SCHMUNIS; YADON, 2010).

A patogênese da forma digestiva da dCh foi basicamente esclarecida nos estudos de Koeberle(KOEBERLE, 1959; 1963; 1974), que estabeleceram, de forma convincente, a relação entre infecção pelo tripanosoma e alterações nos gânglios intramurais, responsáveis pelos “megas”, frequentemente ocorrendo em regiões endêmicas da doença (CARLUCCI; CENEVIVA; FERREIRA *et al.*, 2011).

O esôfago e o cólon são os órgãos mais comumente acometidos na forma digestiva da dCh (MENEGHELLI, 2004). Em razão da fisiologia motora desses segmentos(REZENDE, 1997), tanto o esôfago como o cólon distal necessitam de perfeita coordenação motora para a progressão do seu conteúdo semissólido. Ambos possuem um esfíncter distal, que deve abrir-se por mecanismo reflexo, permitindo a passagem deste conteúdo. Como consequência da denervação intrínseca nesses segmentos, verifica-se incoordenação motora, acalasia esfincteriana, retenção de alimentos no esôfago e de fezes no reto e cólon sigmoide, hipertrofia muscular e, por fim, dilatação, levando ao megaesôfago e ao megacólon, que caracterizam os estadios mais avançados da forma digestiva da dCh (REZENDE, 1959; 1997). Essa denervação intrínseca torna a musculatura da parede esofagiana hiperreativa aos estímulos físicos e farmacológicos, sendo que a retenção de alimentos na luz do órgão determina o aparecimento de contrações incoordenadas, não propulsivas, denominadas ondas terciárias(REZENDE, 1997).

O sistema nervoso entérico (SNE) se divide em dois plexos, o mioentérico – ou de Auerbach – e o submucoso – ou de Meissner. O primeiro situa-se entre as camadas musculares longitudinal e circular do tubo digestivo, controlando principalmente os movimentos gastrointestinais. Já o último se encontra na submucosa, e controla a secreção gastrointestinal local(STENDAL, 1997; MARIANI; BONI; BARRECA *et al.*, 2004; GUYTON; HALL; GUYTON, 2006).

Na camada muscular do trato gastrointestinal de pacientes com dCh, encontram-se focos de miosite em intensidade variável, com degeneração e necrose de fibrocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa(ADAD; ANDRADE; LOPES *et al.*, 1991). Portanto, as alterações do sistema nervoso autônomo intramural são frequentemente observadas, repercutindo na fisiologia dos órgãos atingidos.

Entre o esôfago normal, com inervação preservada, e o megaesôfago, com destruição de quase totalidade dos neurônios do plexo intramural, existem casos intermediários(REZENDE-FILHO, 1985), considerando que a intensidade de destruição neuronal é variável.

As lesões do plexo de Auerbach nos “megas” não são sistematizadas, mas apresentam distribuição irregular e imprevisível. Tafuri *et al*. (1971), em estudo histopatológico, encontraram, no mesmo gânglio, neurônios lesados ao lado de outros pouco alterados, fenômeno explicado pela capacidade do tripanosoma parasitar qualquer órgão e qualquer parte do órgão, a depender de diferentes fatores, como o tropismo ou cepa, e até mesmo fatores inerentes ao hospedeiro e seu sistema imunológico.

O *T. cruzi* pertence a uma espécie heterogênea, constituída por grupo de cepas, o que poderia explicar, ao menos em parte, as diversas manifestações clínicas e as diferenças geográficas na morbidade e mortalidade(MACEDO; MACHADO; OLIVEIRA *et al.*, 2004). No entanto, até o momento, nenhuma correlação definitiva foi estabelecida entre morbidade ou forma clínica da doença e linhagem do parasita(RASSI; MARIN-NETO, 2010).

Os estudos das alterações motoras do esôfago e da consequente repercussão na função esofagiana de transporte do material deglutido têm sido realizados principalmente por meio de métodos radiológicos e manométricos (REZENDE, 1959; REZENDE-FILHO, 1985).

Os métodos radiográficos fornecem informações classicamente anatômicas, não permitindo a obtenção de dados quantitativos. Além disso, em pacientes assintomáticos e com escassa possibilidade de benefício com a realização desse exame, é questionável o valor das informações diagnósticas obtidas pela realização rotineira do estudo contrastado do trato gastrintestinal, sendo motivo de embaraço ético a solicitação de estudo radiológico contrastado nesses pacientes(RIBEIRO; ROCHA, 1998). Ademais, a metodologia para rastreamento e até mesmo diagnóstico da forma digestiva da dCh são heterogêneos e pouco padronizados mesmo nos estudos epidemiológicos, o que confere grande heterogeneidade aos resultados, tanto em relação à sua prevalência quanto à sua classificação e estratificação prognóstica (NASCIMENTO *et al.*, 2024).

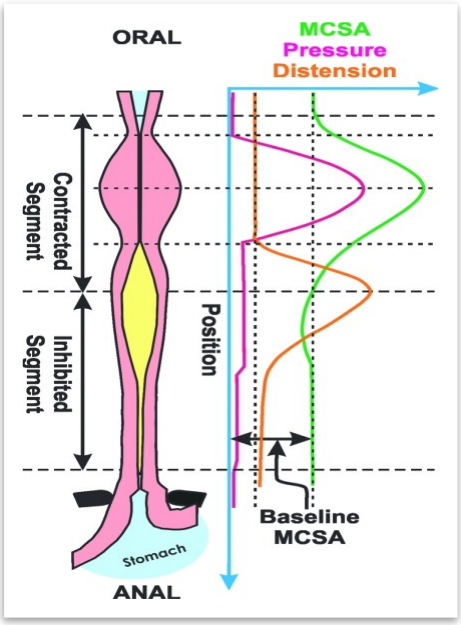
A própria manometria apresenta, também, suas limitações. A presença do tubo manométrico na luz do órgão poderia afetar sua fisiologia, além de não ser possível quantificar o volume de líquido retido na luz do órgão(MAURER, 2015).

A cintilografia de trânsito esofágico é método de estudo da função de transporte desempenhada pelo esôfago que apresenta sensibilidade capaz de detectar distúrbios leves, além da obtenção de dados quantitativos (MAURER, 2015).

2.6 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFÁGICO

O esôfago é um canal muscular condutor de alimentos da faringe ao estômago cujo comprimento, em adultos, mede cerca de 25 cm e o diâmetro aproximadamente 2,5 cm. Inicia-se na região cervical, no limite inferior da cartilagem cricoide, estendendo-se até o diafragma e unindo-se ao estômago ao nível de sua curvatura menor, em zona de transição esofagogástrica onde se encontra o esfíncter inferior do esôfago – EIE –(FATTINI; DANGELO, 2007). O bolo alimentar é conduzido de maneira reflexa, por ondas peristálticas, processo que se inicia com a deglutição, na faringe, propagando-se pelas camadas musculares interna, circular e externa – longitudinal – do esôfago. A pressão e a área da seção transversal do músculo, marcadoras indiretas da contração das camadas musculares circular e longitudinal, respectivamente, precedem a distensão (FIGURA 1). A distensão é distal à contração no sentido craniocaudal. O movimento coordenado das ondas peristálticas primárias e o relaxamento do EIE permite a passagem do bolo alimentar ao estômago(MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004).

Figura 1 – Esquema de contração e distensão do esôfago durante o peristaltismo induzido pela deglutição



**MCSA –"muscle cross-sectional area". Fonte:(ABRAHAO JR; BHARGAVA; BABAEI et al., 2011).*

Pacientes com dCh apresentam diferentes graus de comprometimento motor ao longo de todo o tubo digestivo. As alterações frequentemente descritas pelo estudo de manometria, tido como padrão ouro na avaliação da motilidade esofágica, são perda da coordenação peristáltica (incoordenação) e comprometimento da coordenação da contração do esôfago distal, associado, ou não, ao relaxamento incompleto do EIE – incoordenação e acalasia –(DANTAS, 2003; MADRID S; QUERA P; DEFILIPPI C *et al.*, 2004; SANCHEZ-LERMEN; DICK; SALAS *et al.*, 2007).

Há muito poucos estudos que objetivaram analisar a disfunção motora na dCh com emprego da cintilografia de trânsito esofágico.(MARIONI FILHO; MARTINS; BOAINAIN *et al.*, 1984; REZENDE-FILHO, 1985). Por outro lado, vários pesquisadores utilizaram a cintilografia para estudar a motilidade do esôfago em diferentes situações clínicas, comparando-a com a manometria(TOLIN; MALMUD; REILLEY *et al.*, 1979; RUSSELL; HILL; HOLMES *et al.*, 1981; BLACKWELL; HANNAN; ADAM *et al.*, 1983; MARIANI *et al.*, 2004), observando-se, respectivamente, sensibilidade e especificidade de 95% e 96%(TATSCH; VODERHOLZER; WEISS *et al.*, 1996).

A cintilografia de trânsito esofágico foi descrita pela primeira vez por Kazem *et al*. (1972).

Tolin *et al*. (1979) foram os primeiros a utilizar um coloide, traçador não absorvido pelo trato gastrintestinal. Adquirindo as imagens na posição supina, minimizaram possíveis interferências, tanto do material deglutido quanto da gravidade, na interpretação do exame.

Russell *et al*. (1981) utilizaram enxofre coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável, diluído em pequeno volume de água, material que era deglutido de uma única vez. Neste protocolo, foi possível observar o trajeto do líquido radioativo desde a boca ao fundo gástrico, medir o tempo médio de trânsito e analisar a dinâmica do líquido dentro do órgão. Pela primeira vez, o esôfago foi estudado como um todo, mas também dividido em terços superior, médio e inferior. Os autores concluíram que a cintilografia apresentava sensibilidade superior aos estudos radiológicos com bário ou à manometria.

Blackwell *et al*. (1983) encontraram concordância entre os resultados de cintilografia e manometria em 84% dos casos estudados, observando, ainda, que o estudo com radionuclídeos apresentava simples execução, sendo mais rápido, mais seguro, além de não invasivo.

Marioni Filho *et al*. (1984) foram os primeiros a empregar a cintilografia de trânsito esofágico em pacientes chagásicos, encontrando alterações no exame de 50% dos pacientes estudados. Os parâmetros analisados foram o tempo de trânsito esofágico e o tempo decorrido entre a deglutição e o início da passagem do líquido radioativo do esôfago para o estômago.

Rezende-Filho (1985), também empregando o método em pacientes chagásicos, observou concordância de 88,6% entre manometria e cintilografia nos casos estudados.

Não existe um protocolo padronizado para realização do exame(MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015), recomendando-se jejum prévio de no mínimo três horas(BLACKWELL *et al.*, 1983). O traçador utilizado não deve aderir-se à parede do órgão, tampouco ser absorvido pelo trato gastrointestinal(TOLIN *et al.*, 1979). Os coloides marcados com ^{99m}Tc apresentam propriedades físicas ideais para o exame, sendo disponibilizados, no Brasil, pelo Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN). A dose administrada varia entre 18,5 e 37 MBq (0,5 a 1 mCi) diluída em 10 mL a 20 mL de água destilada. O volume a ser deglutido pode interferir na dinâmica do estudo(ARGON; SECIL; DUYGUN *et al.*, 2004; MARIANI *et al.*, 2004). Alimentos sólidos ou semissólidos seriam mais fisiológicos; no entanto, os bolus líquidos são mais homogêneos e apresentam resultados mais reprodutíveis(MORAGAS, 1998).

Klein (1995) demonstrou que, na aquisição das imagens, a realização de uma deglutição do bólus líquido, seguida de três deglutições secas a intervalos de 30 segundos, seria suficiente para estimar de forma confiável os parâmetros quantitativos do exame. Deve ser dada atenção ao intervalo entre as deglutições, sendo que uma segunda deglutição a intervalo de tempo inferior a quatro segundos inibe a primeira onda peristáltica(VANEK; DIAMANT, 1987). O paciente deve treinar a deglutição usando água não marcada com radiação. Essa abordagem ajuda a educar o paciente sobre o procedimento, evitando deglutições fragmentadas que comprometam a interpretação do exame(RUSSELL *et al.*, 1981; BLACKWELL *et al.*, 1983; MARIANI *et al.*, 2004).

A aquisição das imagens é dinâmica, com duração que pode variar de um a cinco minutos(RUSSELL *et al.*, 1981; MORAGAS, 1998). Como as porções proximal e distal do esôfago situam-se anteriormente e apenas o seu terço médio move-se posteriormente, as imagens adquiridas na projeção anterior apresentam menor atenuação da radiação(MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004).

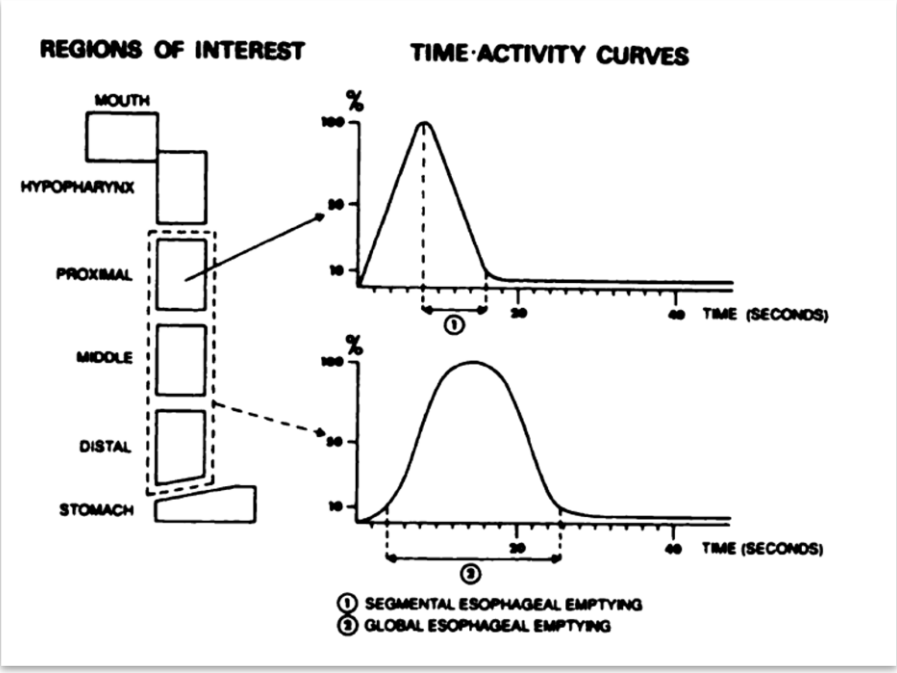
Embora a posição ortostática simule a condição fisiológica em que a deglutição ocorre, a aquisição das imagens na posição supina elimina a ação da gravidade, sensibilizando o método para detecção mais precoce dos distúrbios de motilidade do esôfago(TOLIN *et al.*, 1979; LAMKI, 1985; MARIANI *et al.*, 2004).

Após o término do exame, realiza-se a revisão das imagens em modo “cine”, que ajuda a identificar padrões aberrantes de deglutição, refluxo gastroesofágico e aspiração traqueal(MARIANI *et al.*, 2004).

A grande vantagem do estudo cintilográfico em relação aos outros métodos de análise morfofuncional do esôfago está na possibilidade de se fazer quantificações. Os parâmetros estudados são o tempo de trânsito esofágico e a porcentagem de esvaziamento do esôfago(MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015). Além disso, a dose absorvida no exame radiológico é muito superior, cerca de 0,1 gray, quando comparada à dose de 0,0002 gray, no estudo cintilográfico do esôfago(DATZ, 1984).

Curvas de atividade radioativa *versus* tempo podem ser geradas a partir de regiões de interesse (ROIs), desenhadas nos terços proximal, médio e distal (FIGURA 2), possibilitando o cálculo dos tempos de trânsito nestas diferentes regiões(RUSSELL *et al.*, 1981; MORAGAS, 1998; MARIANI *et al.*, 2004; MAURER, 2015).

Figura 2 – Representação esquemática da curva “atividade radioativa versus tempo” derivada das regiões de interesse (ROIs)



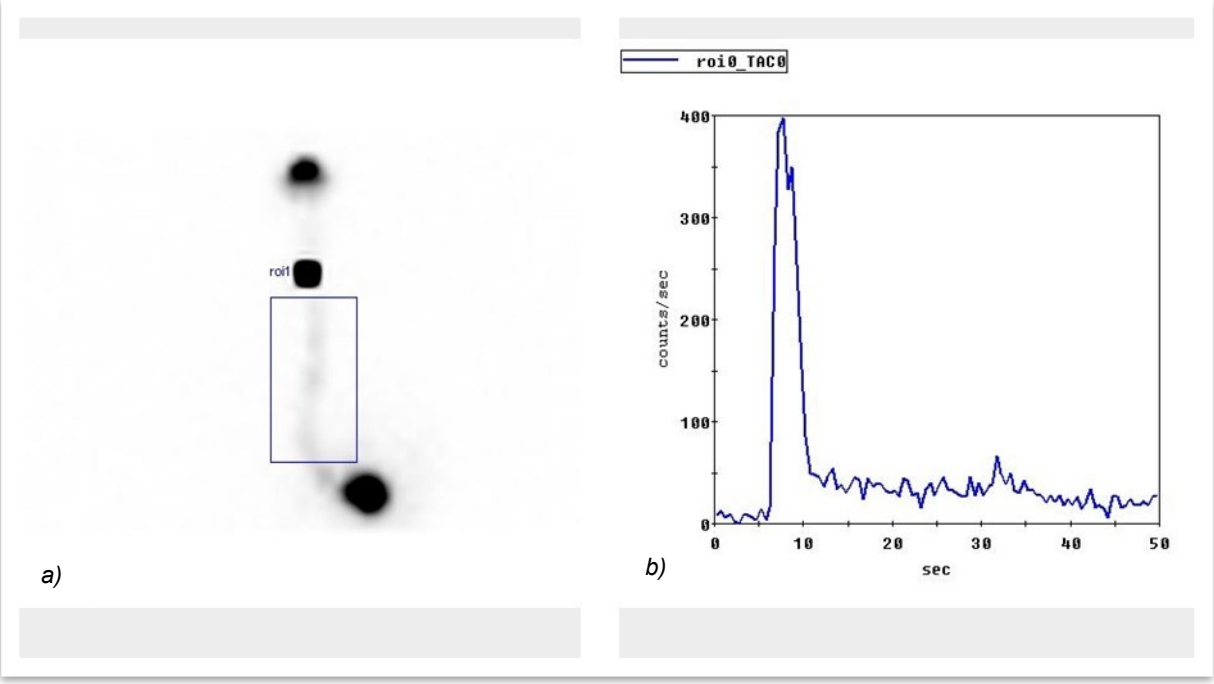
Regiões de interesse (ROIs) desenhadas englobando todo esôfago e seus segmentos para obtenção dos parâmetros quantitativos. Fonte:(TAILLEFER; JADLIWALLA; PELLERIN et al., 1990).

O tempo de trânsito esofágico (TTE) é definido como aquele transcorrido entre o pico de radioatividade máximo até se atingir 10% deste valor. A percentagem de esvaziamento esofágico (%EE) é obtida a partir da fração de radiação presente na luz do esôfago 10 segundos após o pico de radioatividade máxima, sendo que, para este cálculo, é feita a subtração da radiação de fundo – "background" –(TATSCH; SCHROETTLE; KIRSCH, 1991; TATSCH *et al.*, 1996).

O esvaziamento global de 87% ou mais da radioatividade ingerida, 10 segundos após o pico de radioatividade máxima, foi considerado dentro dos limites da normalidade, e um tempo de trânsito esofágico inferior a 15 segundos foi considerado normal(RUSSELL *et al.*, 1981; REZENDE-FILHO, 1985; ANTONIOU; RAJA; EL-KHOULI *et al.*, 2015).

A curva atividade radioativa *versus* tempo de um paciente normal apresenta pico único (FIGURA 3).

Figura 3 – Curva "atividade radioativa versus tempo" em voluntário saudável

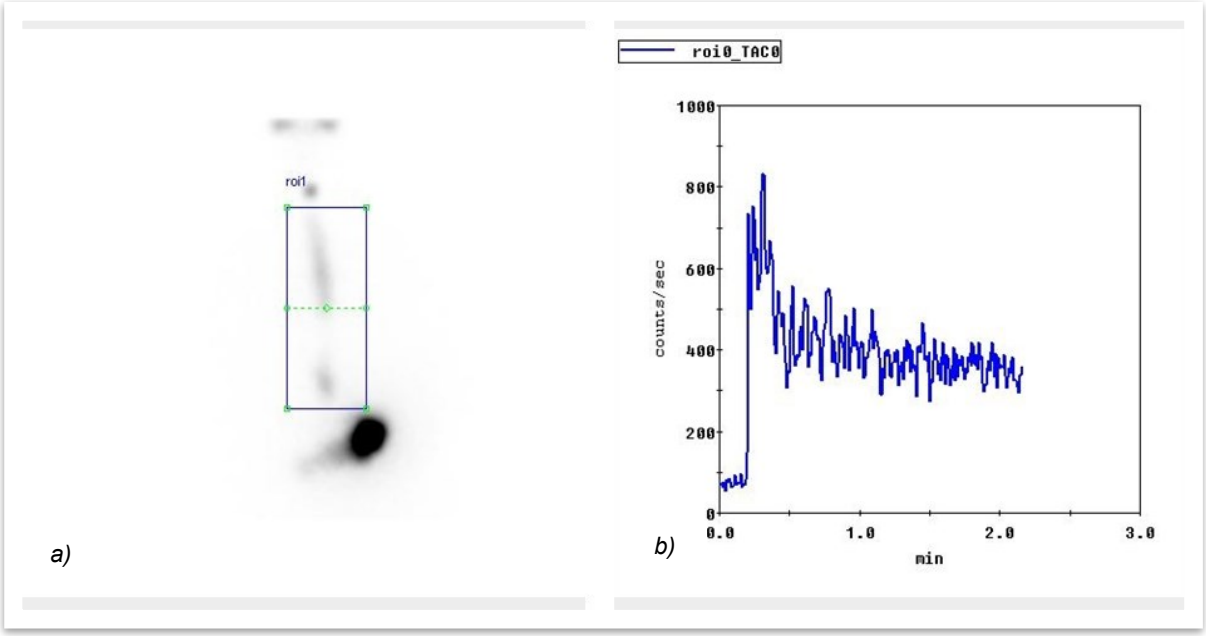


a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva "atividade radioativa versus tempo": o eixo vertical representa a radioatividade em contagens/segundos e o eixo horizontal o tempo em segundos. Observa-se pico único de radioatividade, indicando a passagem suave do bólus em uma direção aboral com entrada precoce no estômago. Fonte: própria autora.

O padrão cintilográfico que corresponde à adinamia é caracterizado pela progressão lenta do bólus líquido ao longo do esôfago, mas obedecendo uma direção craniocaudal. Esse padrão é observado em pacientes com acalasia ou esclerodermia

(MARIANI *et al.*, 2004) – (FIGURA 4). Quando há acalasia, o relaxamento do EIE está comprometido, observando-se aumento do tempo de trânsito esofágico associado a menor percentual de esvaziamento do material deglutido.

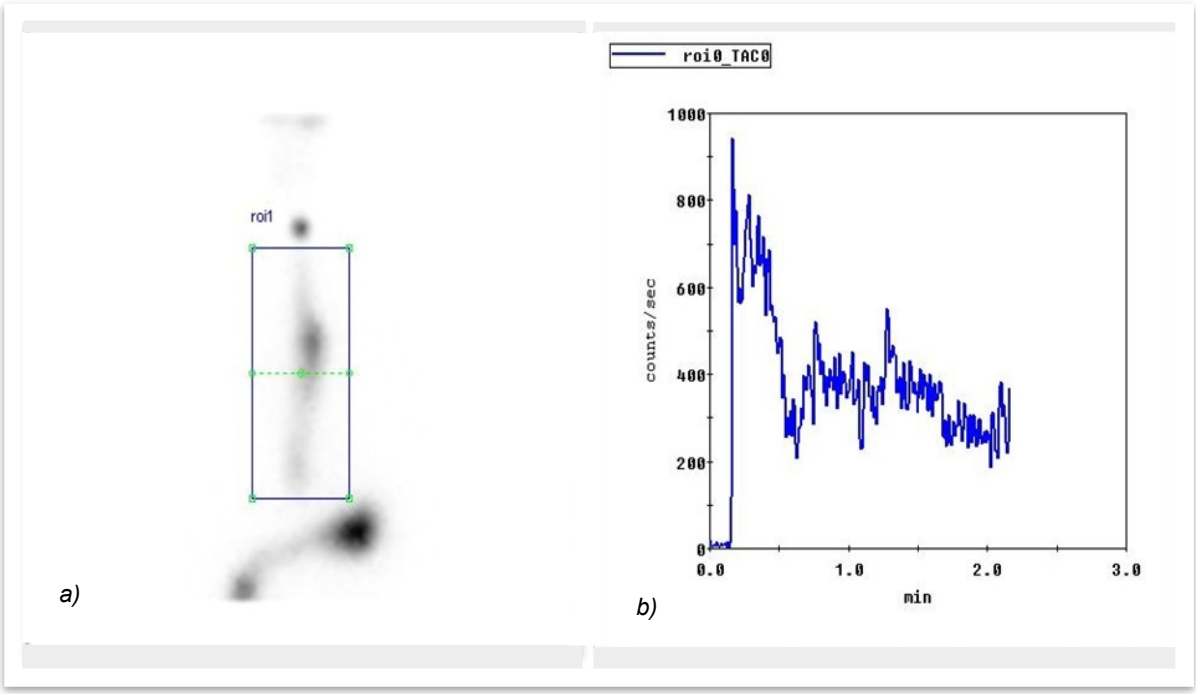
Figura 4 – Região de interesse (ROI) no esôfago e curva "atividade radioativa versus tempo" com padrão de adinamia



a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva "atividade radioativa versus tempo": os eixos vertical e horizontal representam a radioatividade e o tempo em segundos, respectivamente. Observa-se progressão lenta do bólus liquido ao longo do esôfago, mas obedecendo uma direção craniocaudal. Fonte: própria autora.

O padrão de incoordenação é caracterizado por movimento desorganizado e aleatório do bólus, para cima e para baixo no esôfago, não havendo a sequência completa dos picos de radioatividade no sentido craniocaudal. Esse padrão pode ser observado no espasmo esofágico difuso, em pacientes idosos (KLEIN; WALD, 1987) ou, ainda, ser consequência da presença de material retido na luz do esôfago – (FIGURA 5) –(MORAGAS, 1998). O tempo de trânsito esofágico encontra-se aumentado, mas se nesta fase não houver comprometimento do relaxamento do EIE, não se espera observar retenção importante do material deglutido.

Figura 5 – Região de interesse (ROI) no esôfago e curva "atividade radioativa versus tempo" com padrão de incoordenação



a) Região de interesse (ROI) no esôfago. b) Curva "atividade radioativa versus tempo": os eixos vertical e horizontal representam a radioatividade e o tempo em segundos, respectivamente. Observam-se múltiplos picos de radioatividade, caracterizados por movimentos de "vai e vem", para cima e para baixo no esôfago, indicando o trânsito desorganizado do bólus. Fonte: própria autora.

2.7 RELAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO DIGESTIVO E CARDÍACO

Apesar da dCh ser de caráter endêmico, os casos de megaesôfago chagásico e megacólon tendem a ser confinados a algumas áreas geográficas. É difícil explicar por que o *T. cruzi*, patógeno com cobertura geográfica extensa, apresentaria regiões com maior prevalência de uma ou outra forma da doença por ele causada(ANDRADE; ANDRADE, 1968; KIERSZENBAUM, 2007).

O curso clínico da dCh é variável, desde pacientes persistentemente assintomáticos a outros com evolução precoce e significativa, com grave comprometimento cardiovascular ou gastrointestinal. Na região central do Brasil e no Chile, predomina a forma digestiva, enquanto na Venezuela e na América Central essa forma clínica praticamente inexiste(WENDEL; BRENER; CAMARGO *et al.*,

1992). Os possíveis fatores que influenciam essa variabilidade clínica e geográfica permanecem não completamente esclarecidos (MACEDO *et al*., 2004).

Pergunta que continua sem resposta é porque, aparentemente, a infecção por *T. cruzi* afetaria seletivamente, no mesmo paciente, os neurônios vagais ou do trato digestivo ou do sistema excitocondutor cardíaco isoladamente. Seria a denervação autonômica um processo patogenético limitado e circunscrito a um único sistema ou global e sistematizado?

A variabilidade genética do hospedeiro e do parasito, possíveis fatores relacionados com a expressão clínica da doença, seria capaz de produzir formas cardíacas ou digestiva verdadeiramente exclusivas?

Em algumas zonas endêmicas, a forma cardiodigestiva com concomitância de “megas” e cardiopatia é relativamente comum, mas não há dados suficientes para explicar o real significado de possíveis elos fisiopatológicos entre as manifestações cardíacas e digestivas na dCh.

São escassos os estudos que correlacionaram a denervação parassimpática digestiva e alterações na função cardíaca(SOUSA, A. C.; MARIN-NETO, J. A.; MACIEL, B. C. *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001).

O comprometimento do sistema nervoso entérico é essencial para o desenvolvimento do megaesôfago e megacólon, que caracterizam a forma digestiva da dCh (KOEBERLE, 1968; CREMA; OLIVEIRA; WERNECK *et al.*, 2004). No entanto, não foi ainda definitivamente comprovada a associação entre a denervação do trato digestivo e o envolvimento do coração, com depressão da função miocárdica e arritmias. Poucos estudos foram feitos para avaliar se o controle autonômico do coração também estaria prejudicado em pacientes com a forma digestiva. Tampouco se estudou se o grau de denervação parassimpática do tubo digestivo correlaciona-se com alterações funcionais do coração(MARIN-NETO; MACIEL; GALLO JUNIOR *et al.*, 1986b; SOUSA, A. C. *et al.*, 1987; MARIN-NETO *et al.*, 1998).

Sousa *et al*. (1987) compararam a resposta da frequência cardíaca ao esforço isométrico sustentado em pacientes com megaesôfago chagásico e/ou megacólon, indivíduos saudáveis e pacientes exclusivamente com a forma cardíaca da dCh. Encontraram perda do controle autonômico cardíaco, com resposta cronotrópica reduzida, em pacientes aparentemente com doença isolada do aparelho digestivo.

Com base no exposto, considerando-se o que já se sabe sobre o assunto e as lacunas ainda restantes, algumas considerações nortearam a realização desta linha de estudos.

Acreditando-se que a denervação do plexo mioentérico faça parte de um processo patogenético global na dCh, quanto maior o grau de morbidade cardíaca, avaliada pela classificação clínica e, ainda, por meio de índices prognósticos como a FEVE, maiores as alterações observadas do trânsito esofágico(DUMONT *et al.*, 2020). É também possível que a presença e magnitude das alterações da motilidade esofagiana se correlacionem com alteração de contratilidade miocárdica segmentar – cuja patogenia na CCC é discutida e controversa (SIMÕES *et al.*, 2000). Seria plausível considerar a possibilidade da existência de associação entre alterações no trânsito esofágico, com aumento do tempo de trânsito esofágico, em pacientes aparentemente com a forma cardíaca exclusiva e alteração tanto da variabilidade da frequência cardíaca como da densidade arrítmica à eletrocardiografia dinâmica – alterações possivelmente relacionadas à denervação autonômica do coração.

Considerando-se, ainda, que a disfunção autonômica digestiva possa relacionar-se com a fisiopatologia e prognóstico do paciente com dCh, este estudo tem por objetivo estudar, indiretamente, a denervação autonômica do esôfago e do coração, empregando a cintilografia de trânsito esofágico com estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestável (^{99m}Tc-SC) e os índices de VFC à monitorização Holter de 24h comparando-se dois grupos: a) forma crônica indeterminada ou sem cardiopatia aparente (FCI) e b) forma cardíaca dilatada (CCC5).

3 HIPÓTESE

A presença e grau de comprometimento da motilidade esofagiana guardam relação com a disfunção autonômica cardíaca e a densidade arrítmica em pacientes com doença de Chagas.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar associação entre dismotilidade esofágica, marcador indireto de denervação autonômica do trato digestivo, empregando a cintilografia de trânsito esofágico com 99mTc-SC e marcadores de denervação autonômica cardíaca à eletrocardiografia dinâmica, em pacientes com dCh em estadios polares de comprometimento cardíaco – forma indeterminada (FCI) ou sem cardiopatia aparente e cardiomiopatia dilatada (CCC5).

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar, nos dois grupos de pacientes chagásicos, se os índices de VFC, à eletrocardiografia dinâmica, guardam relação com a forma clínica da dCh e morbidade, comparando-se a FCI à CCC.

Verificar, nesses grupos de pacientes chagásicos, a possível associação entre a presença e intensidade de alterações na motilidade esofagiana e a densidade arrítmica à eletrocardiografia dinâmica.

Verificar a possível associação entre a densidade arrítmica e marcadores de denervação autonômica cardíaca, à eletrocardiografia dinâmica, nesses grupos de pacientes selecionados.

5 MÉTODOS

5.1 TIPO DE DELINEAMENTO

Trata-se de pesquisa observacional, analítica, com coleta prospectiva de dados em corte transversal. As variáveis clínicas e os resultados dos exames de cintilografia, ecocardiografia e eletrocardiografia dinâmica foram armazenadas em banco de dados único e específico.

5.2 CARACTERIZAÇÃO GERAL DA AMOSTRA E SELEÇÃO DOS PACIENTES

O recrutamento de pacientes foi feito no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) “Orestes Diniz”, convênio entre a Prefeitura de Belo Horizonte, gestora local do Sistema Único de Saúde, e o Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). Os exames de ecocardiograma foram realizados no Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do HC-UFMG e os exames de cintilografia de trânsito esofágico no Setor de Medicina Nuclear do HC-UFMG. Os pacientes foram classificados de acordo com a classe funcional da New York Heart Association e com a classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica, adotada no Ambulatório de Referência em doença de Chagas e descrita no quadro 2(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Quadro 2 – Classificação clínica da cardiopatia chagásica crônica

Grupo clínico	Características
CCC 1	Assintomático e sem alteração ao exame físico, ECG, radiografia do tórax, esofagograma e enema opaco. Exames mais sensíveis detectam anormalidade de variável gravidade.
CCC 2	Assintomático ou em classe funcional NYHA I, sem cardiomegalia, mas com alterações menores ao ECG, tais como baixa voltagem, bloqueio divisional do ramo esquerdo, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T
CCC 3	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia mas com predominância de transtornos avançados da condução do estímulo ao ECG: BCRD, BCRD + HBAE, BCRE, BAV 2° GRAU OU BAVT, pausas frequentes. Pode haver arritmia ventricular isolada e pouco frequente.
CCC 4	NYHA I ou NYHA II. Sem cardiomegalia, mas com arritmogenicidade frequente, dominando o quadro clínico. EV frequente e polimorfa, TVNS, TVS, fibrilação atrial. Habitualmente há concomitância de transtornos de condução.
CCC 5	Manifestações clinicas, radiológicas e especialmente ecocardiográficas de dilatação cardíaca e disfunção ventricular sistólica. Assintomático ou com manifestações clínicas de IC.

BCRD = Bloqueio completo do ramo direito; BAV = Bloqueio átrio-ventricular; BAVT = Bloqueio átrio-ventricular total; BCRE = Bloqueio completo do ramo esquerdo; CCC = Cardiopatia chagásica crônica; ECG = Eletrocardiograma, FEVE = Fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HBAE = Hemibloqueio anterior esquerdo; NYHA = New York Heart Association. Fonte: adaptado de(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003).

Os exames complementares relacionados à seleção e classificação dos pacientes em grupos foram feitos conforme rotina do Ambulatório, nos diversos setores do HC-UFMG, incluindo realização de hemograma completo, dosagem bioquímica de creatinina, uréia, glicemia de jejum, potássio e sódio, dosagem de TSH e exames sorológicos para detecção de infecção pelo *T. cruzi* por pelo menos dois métodos diferentes, os quais foram realizados no Laboratório Central do HC-UFMG.

Foram considerados chagásicos os pacientes que apresentaram positividade sorológica para *T. cruzi* em duas ou mais técnicas diferentes, incluindo as reações de imunofluorescência indireta (IFI), hemaglutinação indireta e enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), em exames realizados no Laboratório Central do HC-UFMG ou no Laboratório da Fundação Ezequiel Dias.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade entre 18 e 65 anos.
- Consentimento, voluntário e por escrito, para participação nos estudos realizados, após esclarecimento de suas finalidades.
- Ausência de sintomas dispépticos, disfagia ou constipação intestinal ou uso de drogas procinéticas que sugerissem a presença da forma digestiva da dCh.

- Diagnóstico sorológico de infecção por *T. cruzi*, confirmado por dois métodos diferentes – ELISA, imunofluorescência indireta ou hemaglutinação indireta –(Brasil2005).
- Pacientes chagásicos com FCI ou sem cardiopatia aparente (estes definidos como indivíduos assintomáticos, sem disfagia ou constipação intestinal, radiografia do tórax e ecocardiograma normais e com eletrocardiograma normal ou sem alterações típicas da dCh) ou diagnóstico de CCC5, de acordo com classificação habitual no Ambulatório de Referência em Doenças de Chagas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003) por exames laboratoriais, eletrocardiográficos, ecocardiográficos.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Hipertensão arterial sistêmica (HAS), definida operacionalmente como pressão arterial igual ou superior a 140/90 mmHg, medida em mais de uma oportunidade, durante o exame físico.
- História compatível com doença arterial coronariana, conforme anamnese dirigida ou evidências clínicas, eletrocardiográficas e/ou ergométricas de cardiopatia isquêmica.
- Presença de fibrilação ou flutter atrial ao Holter 24h, ou ritmo que contraindique a análise acurada dos parâmetros de VFC.
- Presença de dispositivo cardíaco eletrônico implantáveis.
- Disfunção tireoidiana manifestada por níveis anormais de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e da tiroxina (T4) livre, associados ou não a quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo.
- *Diabetes mellitus* ou tolerância reduzida à glicose, conforme anamnese, dosagem de glicemia em jejum e, se necessário, prova de tolerância oral à glicose(AMERICAN DIABETES, 2010).
- Quadro sugestivo de doença cardíaca reumática.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica, evidenciada pela limitação ao fluxo aéreo pulmonar, aliado a história clínica, exame físico, ECG e alterações radiológicas sugestivas.
- Alcoolismo, padrão de consumo desadaptativo, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo. (APA, 2000)
- Gravidez definida por critérios laboratoriais.

- Qualquer outra doença cardiológica, do trato gastrointestinal ou sistêmica significativa, crônica ou aguda, que pudesse interferir nos resultados das provas específicas.
- Anemia significativa, definida como hemoglobina abaixo de 10 g/dL.
- Níveis séricos anormais de potássio e sódio.
- Insuficiência renal definida pelo aumento dos níveis de creatinina e uréia plasmáticas, associadas ou não às manifestações clássicas de uremia.

Para a comparação das variáveis cintilográficas e da VFC ao Holter de 24 horas em pacientes chagásicos com FCI e CCC5, foi considerado o limite de intervalo de um ano entre a realização do ecocardiograma e cintilografia de trânsito esofágico.

5.5 GRUPO CLÍNICO

Avaliação criteriosa de todos os pacientes. Para fins de definição do grau de comprometimento cardíaco dos pacientes chagásicos, adotou-se a classificação habitual no Ambulatório de Referência em Doenças de Chagas (ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003). O período de recrutamento dos pacientes foi de janeiro de 2016 a dezembro de 2017. Pacientes que atenderam a todos os critérios de inclusão e não apresentaram nenhum dos critérios de exclusão estabelecidos foram convidados a participar do estudo sendo-lhes oferecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A realização dos exames foi otimizada visando causar o menor transtorno possível à rotina dos pacientes.

5.6 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Realizou-se avaliação clínica criteriosa de todos os pacientes com realização de anamnese e exame físico completos, dando-se ênfase à ausculta cardíaca, com duração de dois minutos, para detecção de extrassistolia em repouso, à caracterização do *ictus cordis* e à pesquisa de sinais de congestão periférica e visceral. À anamnese, todos os pacientes foram questionados quanto aos sintomas dispépticos ou uso de medicações que pudessem comprometer a avaliação da motilidade esofagiana.

5.7 ELETROCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL

Os pacientes foram submetidos a exame pelo eletrocardiograma convencional em 12 derivações, após repouso em decúbito dorsal, o qual foi interpretado de acordo com as normas da New York Heart Association(New York Heart Association, 1979). Empregou-se aparelho do modelo PAGE WRITER 300 P1, fabricante PHILIPS. Os exames foram interpretados por examinador único, com experiência no método.

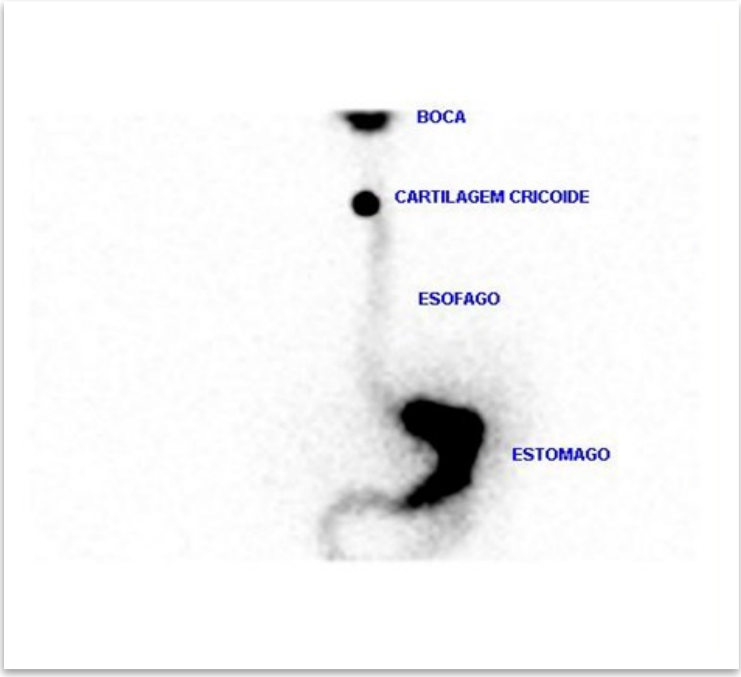
5.8 ECOCARDIOGRAFIA

Todos os pacientes foram submetidos à avaliação ecocardiográfica, realizada segundo a rotina do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG. Os estudos ecocardiográficos foram realizados por ecocardiografistas experientes no exame de pacientes chagásicos, utilizando o aparelho iE33 e EPIQ 7, Philips Medical Systems, Andover, MA, com transdutores de 2,5 e 3,0 MHz para obtenção dos diversos parâmetros avaliados. Os estudos envolveram o emprego de técnicas de ecocardiografia uni e bidimensional, Doppler pulsado e contínuo guiados por mapeamento do fluxo em cores. Todas as medidas foram realizadas conforme as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia.(LANG; BADANO; MOR-AVI *et al.*, 2015). As variáveis ecocardiográficas escolhidas para correlação clínica e funcional cardiocirculatórias foram o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e a função sistólica do ventrículo esquerdo, por meio do cálculo da fração de ejeção pelo método de Simpson(LANG *et al.*, 2015). O acometimento cardíaco foi definido pelo diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 58.4 mm para homens e maior que 52.2 mm para mulheres(LANG *et al.*, 2015), e fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor ou igual a 52% para homens e menor ou igual a 54% para mulheres(LANG *et al.*, 2015). Foi considerada a análise ecocardiográfica feita pelo operador responsável pela realização do exame, através de laudo padronizado pela instituição.

5.9 CINTILOGRAFIA DE TRÂNSITO ESOFAGÁGICO

Os estudos de trânsito esofágico foram realizados no Setor de Medicina Nuclear do HC-UFMG, em aparelho gama-câmera Infinia Hawkeye® (GE Healthcare, Milwaukee, USA). Após jejum de quatro a seis horas, os pacientes foram colocados em posição supina e o detector da gama-câmera na projeção anterior do tórax/abdome, de modo a visualizar a boca, hipofaringe, esôfago inteiro e a parte proximal do fundo gástrico. Um marcador radioativo externo foi posicionado na projeção da cartilagem cricoide a fim de adequadamente delimitarem-se as regiões de interesse no esôfago. (FIGURA 6).

Figura 6 – Imagem condensada de um estudo de cintilografia de trânsito esofágico



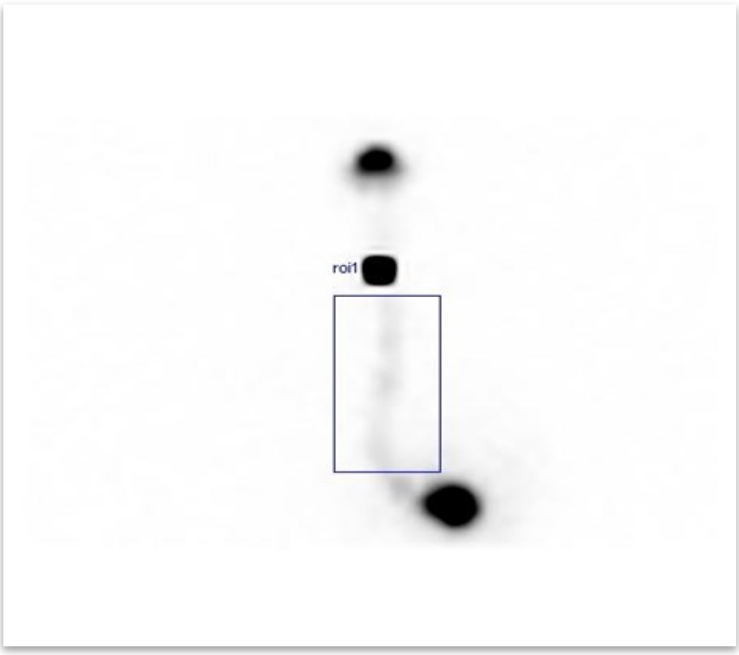
Projeção anterior do tórax/abdome, permitindo visualizar boca, hipofaringe, marcador radiativo externo na projeção da cartilagem cricoide, esôfago inteiro e estômago. Fonte: própria autora.

Empregou-se gama câmera equipada com colimador de furos paralelos, baixa energia e alta resolução, fotópico de 140 keV e janela de 20%, ideal para imagens com radionuclídeos marcados com tecnécio 99 metaestável. Os pacientes foram orientados a deglutir um copo com 18,5 a 37 Mbq (0,5 a 1,0 mCi) de estanho coloidal marcado com tecnécio 99 metaestével (^{99m}Tc-SC) diluído em 10 mL de água destilada. Para se obter deglutição eficaz, inicialmente cada paciente treinou a deglutição com água não marcada com radiação. Cerca de três segundos após o início da aquisição dos dados, os pacientes foram instruídos a deglutir o bólus inteiro em apenas uma

fase (deglutição monofásica) e não se mover por dois minutos. Após 30 segundos, os pacientes foram convidados a proceder nova deglutição a seco em intervalos de 30 segundos, por dois minutos, totalizando quatro deglutições.

Após aquisição dos dados, procedeu-se ao processamento das imagens utilizando o *software* de trânsito esofágico Xeleris® (GE Healthcare). Curvas de atividade radioativa em função do tempo (atividade radioativa *versus* tempo) foram geradas a partir de regiões de interesse (ROIs) desenhadas em torno de todo o esôfago. Como referência, utilizou-se o marcador na cartilagem cricóide como limite superior, finalizando a alguns centímetros do fundo gástrico para se evitar interferências dos movimentos respiratórios (FIGURA 7).

Figura 7 – Região de interesse (ROI) desenhada em torno de todo esôfago



Utilizou-se o marcador na cartilagem cricoide como limite superior, finalizando alguns centímetros do fundo gástrico para se evitar interferências dos movimentos respiratórios. Fonte: própria autora.

Antes da confecção dos ROIs, foi observada a eficácia da deglutição em bólus, sendo que deglutições fragmentadas (multifásicas) não foram utilizadas na análise dos dados.

5.10 ELETROCARDIOGRAFIA DINÂMICA (SISTEMA HOLTER 24 HORAS)

Todos os pacientes foram submetidos à monitorização eletrocardiográfica contínua de 24 horas (Holter) conforme rotina do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas – UFMG, utilizando um gravador portátil cassete de três canais (Dynamics, Cardios, São Paulo, Brasil). Os indivíduos orientados a manter suas atividades diárias normais durante a gravação. A análise da VFC foi realizada quando pelo menos 18h de traçado de boa qualidade estiveram disponíveis, pelo sistema Burdick/DMI/Cardios Hospital Holter System (Spacelabs Burdick, Deerfield, Wiscosin, São Paulo, Brasil). Foi analisado o tipo e o número de extrassístoles ventriculares (batimentos ectópicos com critérios eletrocardiográficos para origem ventricular, após análise automatizada e conferência pelo médico avaliador) em 24 horas e, ainda, as medidas das variáveis da VFC no domínio do tempo: SDNN (desvio-padrão dos intervalos RR normais), rMSSD (raiz quadrada das médias sucessivas entre intervalos RR normais), e de frequência: TP, *total power*: potência total; VLFP: *very low frequency power*, potência de frequência muito baixa; LFP*: low frequency power,* potência de frequência baixa; HFP: *high frequency power*, potência de frequência alta.

5.11 CÁLCULO AMOSTRAL

O cálculo amostral foi feito para se detectar um aumento na VFC, medida pelo SDNN (desvio padrão dos intervalor RR normais gravados), nos pacientes com forma indeterminada comparando-os aos pacientes com CCC5. Baseando-se em estudo anterior incluindo pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica em que SDNN foi de 126,4 ± 31,3 ms (NASCIMENTO; LIMA; NUNES *et al.*, 2014), estimou-se um aumento de 20% dessa variável nos pacientes na forma indeterminada da doença. Assim, considerando-se erro alfa de 0,05, beta de 0,10 (poder estatístico de 90%), obteve-se amostra de 56 pacientes, sendo 28 para cada grupo. Para os cálculos, utilizou-se *software* G Power, versão 3.1.

5.12 SELEÇÃO DAS VARIÁVEIS

5.12.1 Variáveis explicativas (independentes)

Foram descritas em: forma clínica (FCI e CCC5); idade (anos), sexo, resultados do ecocardiograma: FEVE (%) e VEd (mm).

5.12.2 Variáveis-resposta (dependentes)

Quantitativas à cintilografia: tempo de trânsito esofágico (em segundos), percentagem de esvaziamento esofagiano.

Quantitativas à eletrocardiografia dinâmica: FC média, FC mínima, BAV (1º e 2º graus) , batimentos ectópicos supraventriculares, taquicardia supraventricular, batimentos ectópicos ventriculares , taquicardias ventriculares. Variáveis da VFC no domínio do tempo: SDNN (desvio-padrão dos intervalos RR normais), rMSSD (raiz quadrada das médias sucessivas entre intervalos RR normais) e no domínio da frequência: TP, *total power*: potência total; VLFP: *very low frequency power*, potência de frequência muito baixa; LFP*: low frequency power,* potência de frequência baixa; HFP: *high frequency power*, potência de frequência alta.

5.13 NORMATIZAÇÃO TÉCNICA

Foram adotadas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) na elaboração do texto, quadros, figuras, tabelas e nas referências bibliográficas, conforme NBR 14724, 6023,10520. Para conferência da redação, adotou-se o Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa, acessado no *site* da Academia Brasileira de Letras.

5.14 ASPECTOS ÉTICOS

Para execução do projeto foram utilizadas as normas de pesquisas envolvendo seres humanos estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 466, de 12 de dezembro de 2012, buscando salvaguardar os direitos, a autonomia e o bem-estar das pessoas estudadas. Os pacientes selecionados para participar deste projeto foram devidamente esclarecidos quanto à natureza do estudo e ao que seria feito. Todas as participações foram voluntárias e iniciadas a partir da assinatura do termo

de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE A). Os métodos e dados utilizados para esta análise serão disponibilizados para verificação e replicação das análises, mediante solicitação razoável ao investigador principal responsável.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG com parecer número CAAE: 66026117.3.0000.5149 (ANEXO A), pela Gerência de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas nº024/2017 (ANEXO B) e pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO C), com parecer número CAAE: 66026117.3.0000.5149.

5.15 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para caracterização da amostra analisada, inicialmente foi feita análise descritiva das variáveis por meio de medidas de tendência central e variabilidade. Essa análise foi realizada para a amostra total e estratificada por grupo (FCI e CCC5). As variáveis com distribuição normal foram apresentadas por meio de média e desvio-padrão, e aquelas com distribuição assimétrica foram apresentadas com mediana e demais quartis.

Para testar a normalidade foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Na comparação entre os grupos FCI e CCC5 foram utilizados os testes t-Student e Mann-Whitney, para as variáveis numéricas com distribuição normal e não-normal, respectivamente. Na comparação das variáveis categóricas foi utilizado o teste Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher (no caso das comparações de grupos com baixas frequências).

Para avaliar a associação entre os desfechos TTE e %EE com os resultados do Holter foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman, por se tratar da comparação entre variáveis numéricas de distribuição não-normal, já que optou-se por utilizar um teste não-paramétrico devido ao caráter assimétrico dos desfechos TTE e %EE. Essa análise também foi realizada para o grupo total e estratificando por grupo FCI e CCC5(PAGANO; GAUVREAU, 2004).

Em todas as análises foi considerado um nível de significância de 5% e utilizado o *software* estatístico IBM SPSS versão 23.0.

6 RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

Foram selecionados 61 indivíduos que se submeteram à cintilografia de trânsito esofágico, sendo 28 do grupo FCI (45,9 %) e 33 do grupo CCC5 (54,1%). De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2, 54,1% dos pacientes analisados eram do sexo feminino e a mediana de idade foi de 57 anos, sem diferença entre as formas clínicas ($p>0,05$). A TTE teve menor mediana no grupo FCI (15,5s) em relação ao grupo CCC5 (60,0s), assim como o percentual de esvaziamento foi mais elevado no grupo FCI (mediana 87,0%) que no grupo CCC5 (mediana 56,4%), sendo essa diferença significativa ($p<0,05$) (FIGURA 8). Também houve diferença entre as formas clínicas no que se refere aos resultados do NYHA, FEVE, VEd e com relação à utilização de todos os medicamentos cardiovasculares: diuréticos, antagonista AT2, amiodarona e beta bloqueadores (valores-$p<0,05$). A média dos resultados do FEVE foi mais elevada no grupo FCI que no grupo CCC5 (65,6% vs 44,0%, respectivamente), enquanto a mediana do VEd foi maior no grupo CCC5 que no FCI (59,0 vs 48,5, respectivamente). Com relação à frequência de utilização dos medicamentos, essa foi sempre mais elevada no grupo CCC5, se comparado ao FCI.

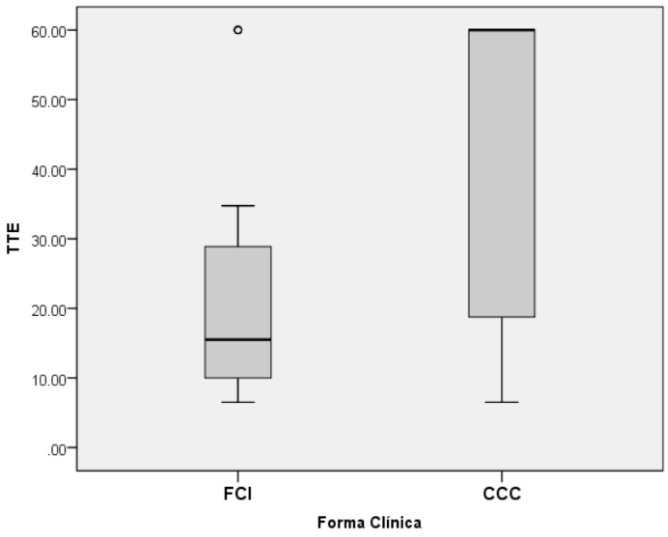
A caracterização da amostra, avaliada de acordo com a forma clínica, é apresentada na tabela 1.

Tabela 1- Caracterização da amostra por grupo (n=61)

	FCI 28	CCC5 33	Valor-p
Sexo feminino - n(%)	17 (60,7%)	16 (48,5%)	0,340*
Idade[a] **(**anos)	56,5 (47,3 – 64,0)	57,0 (49,0 – 64,0)	0,879**
TTE[a] (s)	15,5 (10,0 – 29,7)	60,0 (18,6 – 60,0)	**0,001****
% EE[a] (%)	87,0 (74,8 – 91,5)	56,4 (37,9 – 81,5)	**0,001****
NYHA I/II - n(%)	28 (100,0%)	12 (36,4%)	**<0,001***
NYHA III/IV - n(%)	0 (0,0%)	21 (63,6%)	**<0,001***
FEVE[b] (%)	65,6 ± 5,7	44,0 ± 10,8	**<0,001*****
VEd[a] (mm)	48,5 (46,0 – 50,2)	59,0 (57,5 – 62,0)	**<0,001****
Diurético - n(%)	1 (3,6%)	15 (45,5%)	**<0,001***
IECA- n(%)	0 (0,0%)	11 (33,3%)	**<0,001***
Antagonista AT2 - (%)	0 (0,0%)	11 (33,3%)	**<0,001***
Amiodarona – n(%)	0 (0,0%)	17 (61,5%)	**<0,001***
Beta-bloqueador-n(%)	4 (14,3%)	26 (78,8%)	**<0,001***

*Os valores foram expressos como proporções, quando apropriado. A) exceto quando expressos como mediana (intervalo interquartílico 25-75); B) quando expressos como média ± desvio padrão. FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VEd = diâmetro distólico final do ventrículo esquerdo; NYHA = New York Heart Association; TTE = tempo de trânsito esofágico; %EE = percentagem de esvaziamento; IECA = Inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT2 = receptor de angiotensina do suptipo II . * Teste Qui-quadrado ** Teste Mann-Whitney *** Teste t-Student*

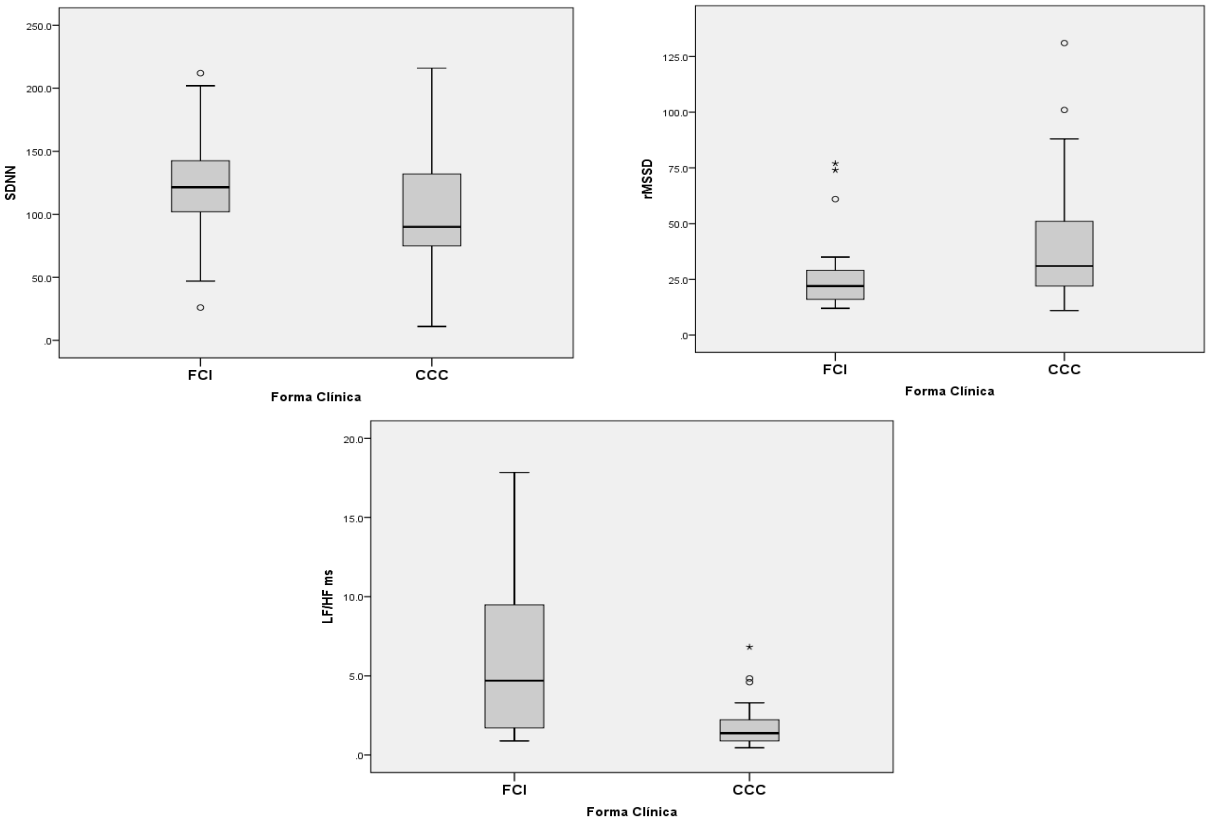
Figura 8: Box plot TTE por forma clínica



P<0,05. Fonte: própria autora.

Como apresentado na Tabela 2, foi observada diferença por forma clínica (valores-p<0,05) para os seguintes marcadores: SDNN, rMSSD, LF/HF, Fcmed, ESV, EStotal e TV (FIGURA 9). Foram observados maiores valores (médios ou medianos) no grupo FCI, se comparado ao CCC5, para SDNN, LF/HF, e Fcmed. Por outro lado, para rMSSD, ESV e EStotal os valores médios ou medianos foram mais elevados para o grupo CCC5 se comparado ao FCI. A ocorrência de TV também foi mais frequente no grupo CCC5 (42,4%) se comparado ao FCI (7,1%) (TABELA 2).

Figura 9 - Box plot dos valores de SDNN, rMSSD, LH/FH por forma clínica



P<0,05. Fonte: própria autora.

Tabela 2 - Caracterização dos resultados do Holter na amostra total e por grupo (n=61)

	FCI 28	CCC5 33	Valor-p
SDNN[a]	124,4 ± 43,9	100,0 ± 49,9	**0,049*** **
rMSSD[b]	22,0 (16,0 – 29,0)	31,0 (21,0 – 54,0)	**0,026** **
PNN50[b]	2,3 (0,5 – 4,3)	4,7 (1,1 – 15,9)	0,118**
TP[b]	1337,9 (888,4 – 2499,4)	1877,6 (804,2 – 4493,0)	0,151**
VLTP[b]	915,8 (633,1 – 1555,0)	676,9 (464,4 – 1228,1)	0,135**
LFP[b] (ms^2)	328,2 (217,6 – 1003,4)	441,0 (149,3 – 1408,9)	0,976**
HFP[b] (ms^2)	141,5 (65,3 – 402,7)	239,3 (74,8 – 1152,6)	0,242**
LF/HF[b]	4,7 (1,7 – 9,6)	1,4 (0,9 – 2,2)	**<0,001** **
FC[a] min	50,4 ± 7,5	48,2 ± 7,8	0,268***
FC[a] med	73,9 ± 9,9	66,5 ± 10,7	**0,007*** **
ESSV[b]	43,0 (5,5 – 153,2)	35,0 (8,5 – 155,5)	0,839**
ESV[b]	44,5 (1,2 – 228,7)	890,0 (120,0 – 2743,0)	**<0,001** **
EStotal[b]	125,0 (23,7 – 455,2)	1068,0 (155,0 – 3038,5)	**0,002** **
TV - n(%)	2 (7,1%)	14 (42,4%)	**0,002***

Os valores foram expressos como proporções, quando apropriado. A) exceto quando expressos como média ± desvio padrão; B) quando expressos como mediana (intervalo interquartílico 25-75); SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada das médias sucessivas entre intervalos RR normais; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; TP: total power; VLTP: very low frequency power; LFP: low frequency power; HFP: high frequency power; LF/HF: razão entre baixa e alta frequencia; FC: Frequencia cardíaca FCmed; Frequencia cardíaca média; ESSV: extrassístole supraventricular; ESV: extrassístole ventricular ; EStotal: extrassístoles totais; TV: taquicardia ventricular. Teste Qui-quadrado ** Teste Mann-Whitney *** Teste t-Student*

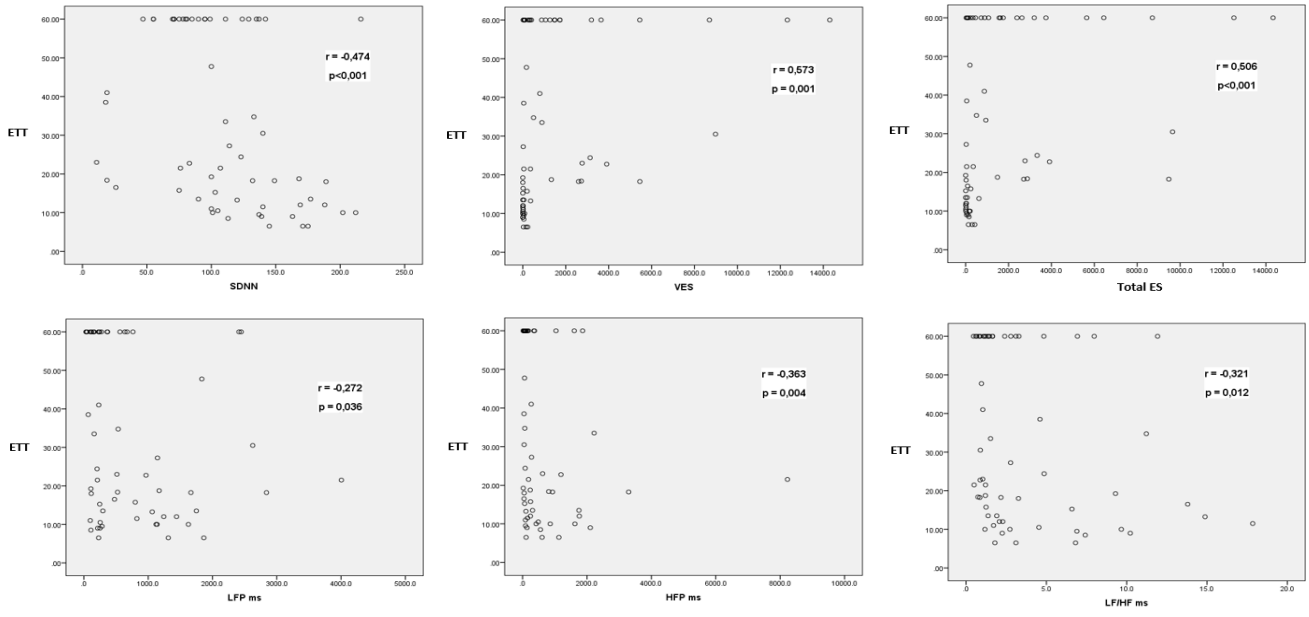
Na tabela 3 são apresentados os resultados da correlação entre as variáveis do Holter e TTE (FIGURA 10). Observou-se correlação estatisticamente significativa ($p<0,05$) e direta entre TTE e ESV na amostra total e para o grupo FCI. Para EStotal a correlação foi significativa apenas na amostra total. Também foi observada correlação significativa e inversa entre TTE e SDNN e HFP(ms^2) na amostra total e no grupo FCI. Na comparação entre TTE e HFP (ms^2) a correlação foi significativa também para o grupo CCC5, assim como para LFP (ms^2). Por fim, houve correlação entre TTE e LF/HF apenas na amostra total, ao estratificar pelos grupos, a correlação perdeu a significância.

Tabela 3 – Correlação* entre TTE e resultados do Holter (geral e por grupo)

TTE x	Amostra total		FCI		CCC5	
	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p
ESV	**0,573**	**0,001**	**0,476**	**0,010**	0,281	0,114
EStotal	**0,506**	**<0,001**	0,330	0,086	0,294	0,097
SDNN	**-0,474**	**<0,001**	**-0,474**	**0,011**	-0,273	0,124
rMSSD	0,004	0,973	-0,295	0,128	-0,092	0,609
PNN50	0,030	0,816	-0,114	0,563	-0,097	0,591
TP	0,062	0,640	0,045	0,820	-0,120	0,512
VLTP	-0,193	0,140	-0,061	0,758	-0,199	0,276
LFP (ms^2)	**-0,272**	**0,036**	-0,043	0,829	**-0,451**	**0,010**
HFP (ms^2)	**-0,363**	**0,004**	**-0,556**	**0,002**	**-0,474**	**0,006**
LF/HF	**-0,321**	**0,012**	-0,031	0,874	-0,118	0,519

SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais; rMSSD: raiz quadrada das médias sucessivas entre intervalos RR normais; PNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50ms; TP: *total power*; VLTP: *very low frequency power*; LFP: *low frequency power*; HFP: *high frequency power*; LF/HF: razão entre baixa e alta frequencia; ESV: extrassístole ventricular ; EStotal: extrassístoles totais; *Coeficiente de correlação de Spearman

Figura 10 - Dispersão comparando os valores de TTE e SDNN, LFP, HFP, LH/FH, ESV



Ao se comparar as alterações na TTE e no SDNN (TABELA 4), observou-se que no grupo FCI, entre aqueles com TTE maior que 15 segundos, 40,0% tiveram SDNN menor ou igual a 100, enquanto entre os que tiveram TTE normal, nenhum teve alteração na SDDN, sendo essa associação significativa (p<0,05).

No grupo CCC5, daqueles com TTE > 15 segundos, 67,9% tiveram SDNN ≤ 100, enquanto entre aqueles com TTE ≤ 15s, 40% tiveram SDNN ≤ 100. Nesse caso, a diferença não foi significativa (p>0,05).

Tabela 4 - Comparação entre as frequências de alterações entre TTE e SDNN estratificado por forma clínica

		TTE ≤ 5seg(%)	TTE > 15 seg(%)	Valor-p
	SDNN			
FCI	≤ 100	0 (0,0)	6 (40,0%)	**0,010***
	> 100	13 (100,0)	9 (60,0%)	
	SDNN			
CCC5	≤ 100	2 (40,0)	19 (67,9)	0,328*
	> 100	3 (60,0)	9 (32,1)	

SDNN: desvio-padrão dos intervalos RR normais *Teste exato de Fisher

Houve correlação significativa e inversa (p<0,05 e coeficiente negativo) entre EStotal e SDNN na amostra total e EStotal e LF/HF na amostra total e no grupo CCC5 (TABELA 5).

Tabela 5 – Correlação* entre EStotal e HF, LF e SDNN (geral e por grupo)

EStotal x	**Amostra total**		**FCI**		**CCC5**	
	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p	Coeficiente	Valor-p
SDNN	**-0,333**	**0,009**	-0,164	0,404	-0,246	0,168
LFP (ms^2)	0,101	0,442	0,144	0,463	0,168	0,357
HFP (ms^2)	0,034	0,796	-0,214	0,274	0,212	0,245
LF/HF	**-0,459**	**<0,001**	-0,193	0,325	**-0,372**	**0,036**

*Coeficiente de correlação de Spearman

Observou-se diferença nos valores de HFP(ms^2) por TTE entre os pacientes do grupo FCI (valor-p<0,05). A mediana da variável HFP(ms^2) foi de 420,1 no grupo com TTE ≤ 15 segundos e de apenas 67,2 no grupo com TTE > 15 segundos.

No grupo CCC5, observou-se diferença significativa para LF/HF na comparação por TTE (valor-p<0,05). A mediana de LF/HF foi maior no grupo com TTE ≤ 15 segundos, se comparada ao grupo com TTE > 15 segundos (TABELA 6).

Tabela 6 - Comparação entre alteração da TTE e valores de HF e LF/HF, estratificando por forma clínica

		TTE ≤ 15 seg	TTE > 15 seg	Valor-p
FCI	**HFP (ms²)**	420,1 (122,9 – 992,5)	67,2 (48,6 – 183,8)	**<0,001****
	LF/HF	4,5 (2,0 – 9,9)	4,8 (1,2 – 9,3)	0,662**
CCC5	**HFP (ms²)**	606,1 (165,8 – 1755,3)	180,1 (61,1 – 1037,9)	0,335**
	LF/HF	2,1 (1,8 – 4,5)	1,2 (0,9 – 2,2)	**0,035****

Os valores foram expressos como mediana (intervalo interquartílico 25-75). ** Teste Mann-Whitney *** Teste t-Student

7 DISCUSSÃO

Nossos dados, obtidos a partir de uma população bem caracterizada e fenotipada de pacientes com diagnóstico de dCh acompanhados em ambulatório específico, mostram uma associação entre alterações do trânsito esofágico, avaliadas através da Medicina Nuclear, e parâmetros de VFC. Além disso, demonstrou-se que as alterações sugestivas de comprometimento da função autonômica – motilidade esofágica, parâmetros de VFC e carga de arritmias ventriculares – são mais significativas em pacientes com CCC, em comparação com a FCI da doença. Tais dados reforçam o papel progressivo da disfunção autonômica, em âmbito sistêmico, na fisiopatologia dos estágios da dCh, especialmente em estágios mais avançados e com comprometimento orgânico clinicamente detectável. Além disso, as associações entre parâmetros cardiovasculares e de trânsito esofágico podem apontar para formas de detecção precoce da disfunção autonômica, que podem guiar decisões sobre terapia e monitoramento destes pacientes.

O papel da disfunção autonômica na patogenia da dCh tem sido estudada por vários autores. Foi a partir de nosso estudo preliminar envolvendo cintilografia de trânsito esofágico em chagásicos que surgiu o interesse em correlacionar as alterações funcionais no esôfago e coração. As análises prévias mostraram que as alterações funcionais do esôfago, marcadores prováveis de denervação deste órgão, ocorrem precocemente na dCh, podendo ser observadas em pacientes assintomáticos e com eletrocardiograma normal, com a FCI como marcador precoce de envolvimento do sistema autonômico. Essas alterações foram mais prevalentes e de maior magnitude com a progressão da morbidade cardíaca, sendo gradativamente maiores nos grupos SCA e CCC5 (DUMONT *et al.*, 2020).

No entanto, era preciso verificar a associação dos marcadores de denervação esofágica à cintilografia e marcadores de denervação cardíaca, na dCh. As medidas da VFC nos domínios do tempo e frequência foram escolhidas para esta finalidade, quanto parâmetros clássicos e clinicamente validados para se acessar a função autonômica a nível cardiovascular. Esperava-se, desta forma, que a VFC estivesse diminuída nos pacientes com a forma cardíaca quando comparados com o grupo SCA, uma vez que a VFC reflete o equilibro simpático-vagal, ou seja, a modulação relativa de cada componente do SNA.

A VFC é uma medida indireta das interações entre os sistemas simpático e parassimpático, mediada por diversos mecanismos fisiológicos como arcos reflexos, liberação de citocinas, substâncias vasoativas, entre outros. Os valores das medidas da VFC nos domínios do tempo e da frequência são conhecidos marcadores diagnósticos, prognósticos e preditores de complicações, incluindo mortalidade, em diversas doenças sistêmicas, como insuficiência cardíaca e sepse(NASCIMENTO; COELHO; RIBEIRO *et al.*, 2009; NASCIMENTO *et al.*, 2014). Apesar deste reconhecido papel prognóstico, muitas vezes o comportamento dos parâmetros da VFC, nos seus diferentes domínios, é imprevisível em certos contextos clínicos e em resposta a certas intervenções terapêuticas. Como exemplo, não é claro se o treinamento aeróbico na CCC pode alterar parâmetros de VFC, ou se a VFC é um preditor independente de eventos em idosos com dCh (NASCIMENTO *et al.*, 2014)

Dentre nossos achados está que os índices de VFC, marcadores de provável disfunção autonômica cardíaca, mostraram padrões distintos entre as formas FCI e CCC5, apresentado menores valores de SDNN e LF/HF na forma CCC5 (p=0,042 e p<0,001, respectivamente). Ambas medidas refletem a modulação autonômica global, tanto parassimpática quanto a simpática (SHAFFER; GINSBERG, 2017) e, por extrapolação pode-se considerar a existência de resposta deprimida de ambas na forma cardíaca dilatada da dCh, e também o caráter progressivo do envolvimento autonômico, mais importante em fases avançadas, com envolvimento orgânico significativo.

Observamos também que a forma CCC5 apresentou maiores valores de ESV e TV em relação ao grupo FCI (p=0,002 e p=0,026, respectivamente).

Nossas análises revelaram, ainda, que quanto maior o TTE, maior a prevalência de extrassístoles ventriculares e totais (supraventriculares e ventriculares), ou seja, quanto maior o comprometimento motor do esôfago, maior o número de ESV e EStotal, na amostra total (r=0,578, p = 0,001 e r=0,517, p $\leq$ 0,001, respectivamente). Aliado a isto, houve correlação significativa e inversa entre extrassístoles totais e os índices SDNN e LP/FP na amostra total (r=-0,323, p= 0,001 e r=-0,471, p < 0,001, respectivamente). Quando estratificado por forma clínica, a correlação entre EStotal e o índice LP/FP foi significativa e inversa (r=-0,372, p= 0,036) apenas no grupo CCC5, ou seja, maior o número de extrassístoles totais, mais

comprometido o equilíbrio simpático-vagal cardíaco na amostra total e no grupo CCC5.

A CCC5 apresenta natureza essencialmente arritmogênica cujo substrato fisiopatológico estaria na inflamação, necrose e fibrose produzidas, de forma direta ou indireta, pelo parasita no miocárdio e no sistema nervoso intramural(RASSI; MARIN-NETO, 2010; RASSI; MARIN-NETO; RASSI, 2017). Áreas focais de inflamação e fibrose no miocárdio produziriam alterações eletrofisiológicas e favoreceriam o aparecimento de circuito de reentrada, que é o substrato frequente nas arritmias ventriculares. Arritmias ventriculares complexas, como batimentos ventriculares prematuros, pares, taquicardia ventricular não sustentada e sustentada, são frequentemente encontradas na cardiomiopatia chagásica e se traduzem em alto risco de morte súbita(ROCHA; RIBEIRO; TEIXEIRA, 2003; RASSI, 2006; BARBOSA; CARMO; ROCHA *et al.*, 2015).

A associação entre modulação autonômica cardíaca deprimida e morte súbita já foi estudada e demonstrada em outras condições clínicas(LA ROVERE; PINNA; MAESTRI *et al.*, 2003), mas na dCh ainda é hipotética (BARBOSA *et al.*, 2015).

Miranda *et. al*, 2011 estudando a perfusão miocárdica com traçador marcado com 99mTc e a inervação simpática usando 123I-MIBG de pacientes com CCC e taquicardia ventricular sustentada, encontraram que a ocorrência de arritmia ventricular grave na CCC pode estar ligada à presença e quantidade de miocárdio viável, mas simpaticamente denervado(MIRANDA; FIGUEIREDO; MACIEL *et al.*, 2011). O mesmo grupo encontrou que a ocorrência de arritmias ventriculares de diferentes graus de gravidade correlaciona-se quantitativamente com a extensão da denervação simpática cardíaca, mas não com a extensão da fibrose, sugerindo que a denervação simpática miocárdica desempenhe papel importante na predisposição à arritmia ventricular na CCC(GADIOLI; MIRANDA; PINTYA *et al.*, 2016). De forma geral, presume-se que o efeito deletério da desregulação parassimpática sobre o perfil arritmogênico esteja relacionado com a perda de sua ação antagônica aos efeitos do sistema adrenérgico, enquanto gatilho para arritmias complexas.

Desta forma, nossos achados corroboram a hipótese de que a disfunção autonômica global estaria associada a maior densidade arrítmica cardíaca na dCh. Quanto a sua associação com morte súbita nesta doença, não foi o objetivo deste trabalho, mas deverá ser adicionalmente investigada.

Um dado encontrado e inesperado nos nossos resultados foi o padrão distinto do índice rMSSD, nos grupos SCA e CCC5 (p= 0,035), sendo os maiores valores no grupo CCC5. Como o índice rMSSD reflete a variação na frequência cardíaca entre batimentos sucessivos e é a principal medida, no domínio do tempo, usada para estimar a influência vagal nas medidas da VFC, esperava-se que seus índices fossem menores no grupo CCC5. O aumento relativo do índice rMSSD, marcador da modulação vagal do coração, poderia representar uma melhora no tônus parassimpático mediada por drogas. Alguns pesquisadores mostraram incremento nas medidas da VFC, no domínio do tempo, da atividade cardíaca parassimpática em pacientes usando betabloqueadores (ARONSON; BURGER, 2001; SALEEM; KHANDOKER; ALKHODARI *et al.*, 2023) e antagonista AT2(PETRETTA; SPINELLI; MARCIANO *et al.*, 2000; ERNST, 2017). Vale ressaltar que houve diferença estatística entre os grupos FCI e CCC5 no que se refere ao uso das seguintes drogas: antagonista AT2, amiodarona e betabloqueador, sendo o uso destas drogas mais frequente no grupo CCC5. É quase certo que se estas drogas poderiam influenciar nos valores de rMSSD, também podem ter influenciado nos demais índices da VFC o que pode ser levantado como uma limitação do nosso estudo.

No que se refere a correlação da disfunção autonômica do esôfago e cardíaca, observamos que quanto maior o TTE, ou seja, maior comprometimento da motilidade esofágica, menores foram os valores encontrados para SDNN, LFP, HFP e LP/FP (r=-0,449, p<0,001, r=-0,288, p= 0,025, r=-0,368, p= 0,004, r=-0,334, p=0,008, respectivamente), na amostra total de pacientes.

Os índices SDNN, LFP e LP/FP representam a modulação autonômica global. O índice SDNN, no domínio do tempo, é obtido a partir de registros de longa duração e representa as atividades simpática e parassimpática, porém não permite distinguir quando as alterações da VFC são devidas ao aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal(VANDERLEI *et al.*, 2009).

O componente de baixa frequência, LFP, é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático.

O índice LP/FP, no domínio da frequência, reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração.

Já o componente de alta frequência, HFP, corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração(NOVAIS; SAKABE; TAKAHASHI *et al.*, 2004; VANDERLEI *et al.*, 2009).

Nossos achados sugerem que quanto maior o comprometimento autonômico do esôfago, essencialmente parassimpático, maior o comprometimento do equilíbrio simpatovagal do coração, em especial no parassimpático, dada a correlação significativa e inversa entre TTE e HFP. Ademais, a ausência de correlação significativa entre parâmetros de VFC e disfunção autonômica esofágica nos grupos em separado (FCI e CCC) pode estar relacionado com o tamanho limitado da amostra, e também à perda do gradiente entre os grupos, podendo os parâmetros de VFC e trânsito esofágico estarem homogeneamente alterados dentro de cada grupo, dificultando uma análise de correlação.

A presença de modulação autonômica comprometida em pacientes com dCh constitui achado bem estabelecido, demonstrado em diversos estudos(JUNQUEIRA JR *et al.*, 1985; MARIN-NETO *et al.*, 1986b; MARIN-NETO *et al.*, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2001; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2012). Sousa *et al*. (1987) observaram resposta cronotrópica deprimida ao exercício isométrico na forma digestiva exclusiva. Marin-Neto *et al*. (1998) encontraram disfunção autonômica significativa na ausência de disfunção ventricular esquerda, somente em pacientes com a forma digestiva da doença de Chagas. Esses autores postularam a concomitância da disfunção cardíaca, não detectável clinicamente, na forma digestiva chagásica.

De maneira semelhante e inversa, parece haver concomitância de disfunção subclínica do trato digestivo, mais especificamente do esôfago, na forma cardíaca.

Nossos dados estão, portanto, de acordo com estudos anteriores que relataram danos à inervação intrínseca do coração chagásico tanto parassimpática como simpática, em especial da primeira (AMORIM, D. S.; MANCO, J. C.; GALLO, L. J. *et al.*, 1982; LOPES; TAFURI, 1983; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2009).

Quando analisamos a correlação da disfunção autonômica do esôfago e cardíaca, estratificado por forma clínica, os resultados foram um pouco diferentes do esperado, pois encontrou-se mais correlações no grupo FCI em relação ao CCC5.

Nos pacientes FCI, houve correlação significativa e direta entre TTE e ESV (r=0,476, p=0,010), correlação significativa e inversa entre TTE e SDNN, HFP (r=-

0,474, p=0,011 e r=-0,556, p=0,002 respectivamente). A análise fria destes dados, mostram que quanto maior o comprometimento autonômico do esôfago, maior o número de ESV e mais comprometido o equilíbrio autonômico cardíaco, em especial da atividade parassimpática.

O intrigante está no fato de esperarmos estas correlações apenas para o grupo CCC5, no qual as correlações encontradas foram significativas e inversas entre TTE e LFP, HFP (r=-0,451, p=0,010 e r=-0,474, p=0,006, respectivamente). Nesta população, era mesmo esperado encontrar maior comprometimento autonômico esofágico associado a maior disfunção autonômica global cardíaca, em especial parassimpática. Entretanto, o fato de haver um comprometimento mais significativo e homogêneo da função autonômica cardíaca no grupo CCC pode ter dificultado, estatisticamente, a avaliação através de correlação. Esta redução do gradiente de diferença intra-grupo é ainda mais importante quando há limitação do tamanho da amostra.

O fato de o grupo FCI já apresentar resultados alterados tanto à cintilografia de trânsito esofágico como nos índices de VFC à eletrocardiografia dinâmica, e mais, estes dados se correlacionarem, pode ter consonância com a observação que uma proporção variável de pacientes com a FCI ou sem cardiopatia aparente(MARIN-NETO *et al.*, 2002), quando estudados por métodos propedêuticos mais sofisticados, mostrarem alterações estruturais ou funcionais do coração e/ou do trato digestivo(LOPES *et al.*, 1975; DIAS, 1989; BARRETTO; IANNI, 1995; RIBEIRO; ROCHA, 1998; NUNES *et al.*, 2018). Além disto, a maioria desses pacientes não usava drogas que pudessem modular as respostas da VFC, favorecendo o encontro destes resultados.

A denervação autonômica cardíaca parece ser um fenômeno primário e pode ocorrer exclusivamente ou preceder distúrbios mecânicos ventriculares(RIBEIRO *et al.*, 2001; VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2012). A detecção precoce de disfunção autonômica na FCI pode ter implicações prognósticas, auxiliando na estratificação dos pacientes e identificando precocemente aqueles com maior risco de evoluir para as formas mais graves, buscando mecanismos de controles no sentido de estancar esta evolução.

Cabe salientar que um critério de exclusão para este estudo foi a presença de disfagia e sintomas dispépticos. Dantas e Aprile (2006) levantaram a possibilidade de os pacientes chagásicos conviverem com disfagia por anos, e se adaptarem a ela sem

queixas, em consequência de seu baixo nível socioeconômico(DANTAS; APRILE, 2006). Outra possibilidade seria a de que, diante de forma clínica de maior morbimortalidade, médicos e pacientes possam negligenciar, ao menos parcialmente, manifestações clínicas digestivas, especialmente de menor intensidade.

Continuando com os achados intrigantes na FCI, observou-se que entre aqueles com TTE maior que 15 segundos, 41,2% tiveram SDNN menor ou igual a 100 ms, enquanto entre os que tiveram TTE normal, nenhum apresentou SDDN abaixo de 100 ms, sendo essa associação significativa (valor de $p<0,05$).

O SDNN pode ser considerado o “padrão ouro” para estratificação de risco cardíaco quando registrado em período de 24 horas (ELECTROPHYSIOLOGY, 1996). SDNN podem predizer tanto morbidade quanto a mortalidade. Com base em monitoramento de 24 horas, pacientes com valores de SDNN abaixo de 50 ms são classificados como não saudáveis, 50–100 ms têm saúde comprometida e acima de 100 ms são classificados como saudáveis(KLEIGER; MILLER; BIGGER JR *et al.*, 1987; SHAFFER; GINSBERG, 2017). Pacientes com valores de SDNN acima de 100 ms tiveram 5,3 vezes menor risco de morte, no seguimento, do que aqueles com valores inferiores a 50 ms(KLEIGER *et al.*, 1987).

A morte súbita, mais comumente associada à arritmia ventricular maligna, pode interromper o curso da doença a qualquer momento, mesmo antes do desenvolvimento de sintomas ou insuficiência cardíaca(STERNICK, 2006; NUNES *et al.*, 2018). Em seus primeiros relatos, Carlos Chagas declarou: “Indivíduos, não raramente, morrem na juventude com uma condição aparentemente saudável e sem sinais de doença cardíaca”(CHAGAS; VILLELA, 1922). Análise prospectiva dos nossos pacientes com TTE $\geq$ 15s e SDNN $\leq$ 100 possibilitará avaliar o significado deste achado.

Pacientes com maiores valores de TTE ($\geq$ 15s), apresentaram menores valores absolutos de HFP e LP/HP, tanto nas formas FCI quanto CCC5. A diferença apresentou-se significativa, para o grupo FCI no índice HFP ($p < 0,001$) e para o grupo CCC5, no índice LP/HP ($p= 0,035$). Esta análise sugere que pacientes SCA e que apresentam distúrbio subclínico da motilidade esofágica apresentam menor modulação do ramo parassimpático cardíaco.

Já no grupo CCC5, aqueles com disfunção subclínica do esôfago, apresentam modulação deprimida dos ramos simpático e parassimpático. Este achado está de acordo com estudos que demonstram que o comprometimento do controle vagal é um fenômeno precoce na dCh e precede as alterações estruturais(RIBEIRO *et al.*, 2001), também com estudo que observou modulação autonômica cardíaca deprimida expresso por redução nos índices de VFC no domínio do tempo e da frequência tanto na FCI quanto na forma cardíaca da dCh, demonstrando a contribuição do comprometimento autonômico cardíaco na patogênese da dCh em intensidade variável de acordo com a forma clínica da doença(VASCONCELOS; JUNQUEIRA JR, 2009).

A existência de disfunção da regulação simpática cardíaca na dCh, além da disautonomia parassimpática, desfavorece a teoria neurogênica da cardiopatia chagásica crônica proposta por Koeberle (KOEBERLE, 1959; MARIN-NETO; SIMÕES, 2014). No entanto, percebe-se que a relação das duas divisões do SNA é mais complexa que a ideia simplista de ações puramente antagônicas. A resposta cardíaca à atividade neural de uma das divisões depende do nível de atividade da outra, podendo ser recíprocas, independentes ou não recíprocas(DP, 1988; DE MEDEIROS, 2008).

A teoria neurogênica na dCh encontra obstáculos conceituais e experimentais, que incluem a sutileza e a variabilidade da intensidade de denervação cardíaca em pacientes com cardiopatia chagásica, a ausência de correlação entre denervação parassimpático e a extensão da disfunção miocárdica, e o fato da denervação simpática, principalmente no nó sinusal e no miocárdio, também ter sido demonstrada em estadios iniciais da doença(MARIN-NETO *et al.*, 2007; RASSI; MARIN-NETO, 2010).

A existência de elo fisiopatológico entre as formas cardíaca e digestiva da dCh, foi proposta por Koeberle (1961), mas ainda encontra obstáculos conceituais(KOEBERLE, 1961; MARIN-NETO, 1998; JUNQUEIRA JR, 2012).

A relação entre disfunção autonômica esofagiana e o grau de morbidade cardíaca, expressa pela avaliação clínica da doença, observados pelos maiores valores de TTE e menores valores %EE nos pacientes com cardiomiopatia dilatada chagásica, quando comparados aos pacientes FCI ou SCA, (DUMONT *et al.*,

2020)reforça a existência da possível contribuição da disfunção autonômica, especialmente a parassimpática, na patogênese da dCh.

A cintilografia de trânsito esofagiano constitui método não invasivo, bem tolerado pelos pacientes, envolve baixa exposição à radiação e apresenta alta sensibilidade para detectar ampla gama de distúrbios do esôfago(DATZ, 1984; PARKMAN; MAURER; CAROLINE *et al.*, 1996; MAURER, 2015). No entanto, sua incorporação na prática clínica tem sido limitada pela falta de padronização da aquisição e processamento das imagens cintilográficas e pela inexistência de diretriz para a realização do exame, nos moldes do que aconteceu com a cintilografia de esvaziamento gástrico(ABELL; CAMILLERI; DONOHOE *et al.*, 2008).

Nossos resultados sugerem que o acometimento do sistema nervoso autônomo, na dCh, faz parte de um processo patogenético global, acometendo simultaneamente o trato gastrointestinal e o aparelho cardiovascular.

Não se sabe ao certo o significado clínico e funcional da disfunção autonômica na dCh (JUNQUEIRA JR, 2006), especialmente em pacientes SCA ou com a FCI em que as alterações geralmente encontradas são muito leves e sabendo-se da evolução favorável, a longo prazo, desses pacientes(DIAS, 1989; CORREIA; JUNQUEIRA; MOLINA *et al.*, 2007). Contudo, considerando-se o papel da modulação autonômica nas propriedades do coração, é razoável especular que a disfunção autonômica cardíaca possa predispor a arritmias, distúrbio mecânico ventricular progressivo e morte súbita, contribuindo para maior morbimortalidade nos pacientes chagásicos(JUNQUEIRA JR, 2006). Esta possibilidade precisa ainda ser estudada por estudos clínicos longitudinais de longo prazo e bem delineados.

8 CONCLUSÕES

- Os índices de VFC, marcadores de provável disfunção autonômica cardíaca, mostraram padrões distintos entre os grupos de pacientes FCI e com CCC5, apresentado menores valores de SDNN e LF/HF naqueles com a forma CCC5.

- Quanto maior o comprometimento motor do esôfago, maior o número de ESV e EStotal, na amostra total
- Quanto maior o número de extrassístoles totais, mais comprometido o equilíbrio simpatovagal no coração, expresso pelos índices SDNN e LH/FH, na amostra total e no grupo CCC5.

- Quanto maior o TTE, ou seja, maior disfunção autonômica do esôfago, menores os valores para SDNN, LFP, HFP e LP/FP, sugerindo maior comprometimento do equilíbrio simpatovagal, em especial do braço parassimpático.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A expressão clínica da dCh é variável. Entre os aspectos intrigantes relacionados à doença, destaca-se a evolução clínica diferenciada em indivíduos cronicamente infectados. Koeberle (1961) propôs a existência de elo fisiopatológico entre as formas cardíaca e digestiva; no entanto, não foi ainda definitivamente comprovada a associação entre a denervação do trato digestivo e o envolvimento do coração, com depressão da função miocárdica e arritmias.

Os resultados do presente estudo sugerem haver concomitância de disfunção autonômica subclínica do trato digestivo e cardíaca em pacientes com doença de Chagas sem cardiopatia aparente ou com cardiomiopatia dilatada.

Indivíduos com dCh e maior alteração motora do esôfago apresentam diminuição dos componentes oscilatórios da VFC e maior densidade arrítmica, possivelmente como resultado de denervação cardíaca simpática e parassimpática mais grave.

10 PROPOSIÇÕES

- Acompanhar prospectivamente os pacientes FCI, apresentando alterações do TTE e índices de VFC
- Avaliar a possível relação entre denervação autonômica do esôfago e comprometimento funcional do miocárdio, avaliado pela cintilografia de perfusão miocárdica.
- Avaliar a possível relação entre denervação autonômica do esôfago, índices de VFC e disfunção simpática do coração utilizando cintilografia com MIBG-I123.
- Verificar a relação entre disfunção autonômica esofagiana e expressão da resposta imune, imunidade inata e polimorfismo genético.

REFERÊNCIAS

ABELL, T. L.; CAMILLERI, M.; DONOHOE, K. *et al.* Consensus recommendations for gastric emptying scintigraphy: a joint report of the American Neurogastroenterology and Motility Society and the Society of Nuclear Medicine. **Am J Gastroenterol**, 103, n. 3, p. 753-763, Mar 2008.

ABRAHAO JR, L.; BHARGAVA, V.; BABAEI, A. *et al.* Swallow induces a peristaltic wave of distension that marches in front of the peristaltic wave of contraction. **Neurogastroenterology & Motility**, 23, n. 3, p. 201-e110, 2011.

ADAD, S. J.; ANDRADE, D. C. D. S.; LOPES, E. R. *et al.* Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 33, p. 443-450, 1991.

AMERICAN DIABETES, A. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, 33, n. Suppl 1, p. S62-S69, //revised 2010.

AMORIM, D. D.; MARIN NETO, J. A. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. **Sao Paulo Med J**, 113, n. 2, p. 772-784, Mar-Apr 1995.

AMORIM, D. S.; MANCO, J. C.; GALLO, L., JR. *et al.* Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clin Proc**, 57 Suppl, p. 48-60, Jul 1982.

AMORIM, D. S.; MANCO, J. C.; GALLO, L. J. *et al.* Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. **Mayo Clin Proc**, 57 Suppl, p. 48-60, Jul 1982.

ANDRADE, J. P.; MARIN NETO, J. A.; PAOLA, A. A. *et al.* I Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. **Arq Bras Cardiol**, 96, n. 6, p. 434-442, Jun 2011.

ANDRADE, S. G.; ANDRADE, Z. D. A. Doença de Chagas e alterações neuronais no plexo de Auerbach (estudo experimental em camundongos). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 8, n. 5, p. 219-224, 1966.

ANDRADE, S. G.; ANDRADE, Z. D. A. Patologia da doença de Chagas experimental de longa duração. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, 10, n. 3, p. 180-187, 1968.

ANTONIOU, A. J.; RAJA, S.; EL-KHOULI, R. *et al.* Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. **J Nucl Med**, 56, n. 5, p. 721-727, May 2015.

APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. **Text revision**, 2000.

ARGON, M.; SECIL, Y.; DUYGUN, U. *et al.* The value of scintigraphy in the evaluation of oropharyngeal dysphagia. **Eur J Nucl Med Mol Imaging**, 31, n. 1, p. 94-98, Jan 2004.

ARONSON, D.; BURGER, A. J. Effect of beta-blockade on autonomic modulation of heart rate and neurohormonal profile in decompensated heart failure. **Annals of noninvasive electrocardiology**, 6, n. 2, p. 98-106, 2001.

BARBOSA, A. P.; CARDINALLI NETO, A.; OTAVIANO, A. P. *et al.* Comparação do desfecho entre a cardiopatia chagásica e a miocardiopatia dilatada idiopática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 97, p. 517-525, 2011.

BARBOSA, M. P. T.; CARMO, A. A. L. D.; ROCHA, M. O. D. C. *et al.* Ventricular arrhythmias in Chagas disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 48, p. 4-10, 2015.

BARRETTO, A. C. P.; IANNI, B. M. The undetermined form of Chagas' heart disease: concept and forensic implications. **Sao Paulo Medical Journal**, 113, p. 797-801, 1995.

BENCHIMOL BARBOSA, P. R. Noninvasive prognostic markers for cardiac death and ventricular arrhythmia in long-term follow-up of subjects with chronic Chagas' disease. **Braz J Med Biol Res**, 40, n. 2, p. 167-178, Feb 2007.

BENZIGER, C. P.; DO CARMO, G. A.; RIBEIRO, A. L. Chagas Cardiomyopathy: Clinical Presentation and Management in the Americas. **Cardiol Clin**, 35, n. 1, p. 31-47, Feb 2017.

BESTETTI, R. B. **Disfunção autonômica na cardiopatia chagásica crônica: fator importante na patogênese e na história natural da moléstia In:Dias, JCP and Coura, JR. org. Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para clínico geral (online)**. Fiocruz, 1997.

BESTETTI, R. B. Effects of [beta]-blockers on outcome of patients with Chagas' cardiomyopathy with chronic heart failure. **Int. J. Cardiol.**, 151, p. 205-208, // 2011. 10.1016/j.ijcard.2010.05.033.

BESTETTI, R. B.; COUTINHO-NETTO, J.; STAIBANO, L. *et al.* Peripheral and coronary sinus catecholamine levels in patients with severe congestive heart failure due to Chagas' disease. **Cardiology**, 86, n. 3, p. 202-206, 1995.

BESTETTI, R. B.; MUCCILLO, G. Clinical course of Chagas' heart disease: a comparison with dilated cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, 60, n. 2, p. 187-193, Jul 25 1997.

BIOLO, A.; RIBEIRO, A. L.; CLAUSELL, N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? **Prog Cardiovasc Dis**, 52, n. 4, p. 300-316, Jan-Feb 2010.

BLACKWELL, J. N.; HANNAN, W. J.; ADAM, R. D. *et al.* Radionuclide transit studies in the detection of oesophageal dysmotility. **Gut**, 24, n. 5, p. 421-426, May 1983.

BOGLIOLO, L. [Anatomic causes of heart failure in chronic Chagas cardiopathy (myocarditis) studied comparatively with the anatomic causes of heart failure in other cardiopathies. II]. **Arq Bras Cardiol**, 29, n. 6, p. 479-483, Dec 1976a.

BOGLIOLO, L. [Anatomie causes of cardiac insufficiency in chronic chagasic cardiopathy (myocarditis) studied in comparison to anatomic causes of cardiac insufficiency in other cardiopathies. Part I]. **Arq Bras Cardiol**, 29, n. 5, p. 419-424, Oct 1976b.

BONNEY, K. M.; LUTHRINGER, D. J.; KIM, S. A. *et al.* Pathology and pathogenesis of Chagas heart disease. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, 14, p. 421-447, 2019.

BORDA, E. S.; STERIN-BORDA, L. Antiadrenergic and muscarinic receptor antibodies in Chagas' cardiomyopathy. **Int J Cardiol**, 54, n. 2, p. 149-156, May 1996.

BRASILEIRO FILHO, G.; PITTELLA, J.; PEREIRA, F. *et al.* Bogliolo Patologia. **Bogliolo Patologia**, 1994.

BRAUNE, H.-J.; GEISENDÖRFER, U. Measurement of heart rate variations: influencing factors, normal values and diagnostic impact on diabetic autonomic neuropathy. **Diabetes research and clinical practice**, 29, n. 3, p. 179-187, 1995.

CAMPOS, C. F.; CANGUSSÚ, S. D.; DUZ, A. L. *et al.* Enteric Neuronal Damage, Intramuscular Denervation and Smooth Muscle Phenotype Changes as Mechanisms of Chagasic Megacolon: Evidence from a Long-Term Murine Model of Trypanosoma cruzi Infection. **PLoS One**, 11, n. 4, p. e0153038, 2016.

CARLUCCI, W.; CENEVIVA, R.; FERREIRA, S. H. *et al.* Histological, biochemical and pharmacologycal characterization of the gastric muscular layer in Chagas disease. **Acta Cirurgica Brasileira**, 26, p. 74-78, 2011.

CHAGAS, C.; VILLELA, E. Cardiac form of American trypanosomiasis. 1922.

COMMITTEE, N. Y. H. A. C.; ASSOCIATION, N. Y. H. **Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels**. Little, Brown Medical Division, 1979. 0316605360.

CORREIA, D.; JUNQUEIRA, L. F., JR.; MOLINA, R. J. *et al.* Cardiac autonomic modulation evaluated by heart interval variability is unaltered but subtly widespread in the indeterminate Chagas' disease. **Pacing Clin Electrophysiol**, 30, n. 6, p. 772-780, Jun 2007.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 102, p. 113-122, 2007.

COURA, J. R.; BORGES-PEREIRA, J. Chagas disease: 100 years after its discovery. A systemic review. **Acta Trop.**, 115, p. 5-13, // 2010. 10.1016/j.actatropica.2010.03.008.

CREMA, E.; OLIVEIRA, R. M. D.; WERNECK, A. M. *et al.* Estudo eletromanométrico do esôfago em portadores da doença de Chagas em sua forma indeterminada. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 31, p. 107-111, 2004.

DANTAS, R. O. Motilidade do esôfago no paciente com doença de Chagas sem megaesôfago. **GED gastroenterol. endosc. dig**, 22, n. 3, p. 79-84, 2003/06 2003.

DANTAS, R. O.; APRILE, L. R. O. Comparison of esophageal motility impairment caused by Chagas' disease in two age groups. **Arquivos de Gastroenterologia**, 43, p. 196-200, 2006.

DATZ, F. L. The role of radionuclide studies in esophageal disease. **J Nucl Med**, 25, n. 9, p. 1040-1045, Sep 1984.

DE MEDEIROS, A. S. **AVALIAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA DE CHAGAS SEM DISFUNÇÃO VENTRICULAR EMPREGANDO O TESTE DA MESA DE INCLINAÇÃO (TILT-TEST)**. 2008. -, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

DIAS, J. C. The indeterminate form of human chronic Chagas' disease: a clinical epidemiological review. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 22, p. 147-156, // 1989.

DIAS, J. C. P.; RAMOS JR., A. N.; GONTIJO, E. D. *et al.* II Consenso Brasileiro em Doença de Chagas, 2015. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, 25, p. 7-86, 2016.

DíAZ, J. O.; MÄKIKALLIO, T. H.; HUIKURI, H. V. *et al.* Heart rate dynamics before the spontaneous onset of ventricular tachyarrhythmias in Chagas' heart disease. **American Journal of Cardiology**, 87, n. 9, p. 1123-1125, 2001.

DP, Z. Autonomic neural control of cardiac excitable propcrties. **Neurocardiology**, p. 59-84, 1988.

DUMONT, S. M.; COSTA, H. S.; CHAVES, A. T. *et al.* Radionuclide esophageal transit scintigraphy in chronic indeterminate and cardiac forms of Chagas disease. **Nuclear Medicine Communications**, 41, n. 6, p. 510-516, 2020.

DUTRA, W. O.; MENEZES, C. A.; MAGALHAES, L. M. *et al.* Immunoregulatory networks in human Chagas disease. **Parasite Immunol**, 36, n. 8, p. 377-387, Aug 2014.

ECHAVARRIA, N. G.; ECHEVERRÍA, L. E.; STEWART, M. *et al.* Chagas disease: chronic Chagas cardiomyopathy. **Current problems in cardiology**, 46, n. 3, p. 100507, 2021.

ELECTROPHYSIOLOGY, T. F. O. T. E. S. O. C. T. N. A. S. O. P. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. **Circulation**, 93, n. 5, p. 1043-1065, 1996.

EM DOENÇA DE CHAGAS, C. B. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. **Rev Soc Bras Med Trop**, 38, n. Suppl III, p. 1-29, 2005.

ERNST, G. Hidden signals—the history and methods of heart rate variability. Front Public Health. 2017 Oct; 5: 265. 2017.

FATTINI, C. A.; DANGELO, J. G. Anatomia humana sistêmica e segmentar. **Anatomia Humana Sistêmica e Segmentar**, 2007.

FRANCIS, G. S.; GOLDSMITH, S. R.; LEVINE, T. B. *et al.* The neurohumoral axis in congestive heart failure. **Ann Intern Med**, 101, n. 3, p. 370-377, Sep 1984.

GADIOLI, L. P.; MIRANDA, C. H.; PINTYA, A. O. *et al.* The severity of ventricular arrhythmia correlates with the extent of myocardial sympathetic denervation, but not with myocardial fibrosis extent in chronic Chagas cardiomyopathy : Chagas disease, denervation and arrhythmia. **J Nucl Cardiol**, Jul 05 2016.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006. 8535216413.

HIGUCHI, M. L.; BENVENUTI, L. A.; MARTINS REIS, M. *et al.* Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. **Cardiovasc Res**, 60, n. 1, p. 96-107, Oct 15 2003.

HOLLOWAY, R. H.; LANGE, R. C.; PLANKEY, M. W. *et al.* Detection of esophageal motor disorders by radionuclide transit studies. A reappraisal. **Dig Dis Sci**, 34, n. 6, p. 905-912, Jun 1989.

JOHNSTON, B. W.; BARRETT-JOLLEY, R.; KRIGE, A. *et al.* Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. **J Intensive Care Soc**, 21, n. 2, p. 148-157, May 2020.

JORGENSEN, F.; HESSE, B.; TROMHOLT, N. *et al.* Esophageal scintigraphy: reproducibility and normal ranges. **J Nucl Med**, 33, n. 12, p. 2106-2109, Dec 1992.

JUNQUEIRA JR, L. F. Ambulatory assessment of cardiac autonomic function in Chagas' heart disease patients based on indexes of R-R interval variation in the Valsalva maneuver. **Braz J Med Biol Res**, 23, n. 11, p. 1091-1102, 1990.

JUNQUEIRA JR, L. F. Disfunção autonômica cardíaca. **Porto CC. Doenças do coração–tratamento e reabilitação. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan**, p. 306-311, 1998.

JUNQUEIRA JR, L. F. A summary perspective on the clinical-functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas' disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, 39 Suppl 3, p. 64-69, 2006.

JUNQUEIRA JR, L. F. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. **Rev Soc Bras Med Trop**, 45, n. 2, p. 243-252, Mar-Apr 2012.

JUNQUEIRA JR, L. F.; GALLO JUNIOR, L.; MANCO, J. C. *et al.* Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. **Braz J Med Biol Res**, 18, n. 2, p. 171-178, 1985.

KIERSZENBAUM, F. Mechanisms of pathogenesis in Chagas disease. Acta Parasitologica. 52**:** 1 p. 2007.

KLEIGER, R. E.; MILLER, J. P.; BIGGER JR, J. T. *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KLEIN, H. A.; WALD, A. Normal variation in radionuclide esophageal transit studies. **European Journal of Nuclear Medicine**, 13, n. 3, p. 115-120, June 01 1987. journal article.

KÖBERLE, F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. **Gut**, 4, n. 4, p. 399-405, 1963.

KOEBERLE, F. Patogenia da moléstia de Chagas. **Rev Goiana Med**, 3, p. 155, 1957.

KOEBERLE, F. [Cardiopathia parasympathicopriva]. **Munch Med Wochenschr**, 101, p. 1308-1310, Jul 31 1959.

KOEBERLE, F. Patologia y anatomia patológica de la enfermedad de Chagas. 1961.

KOEBERLE, F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. **Gut**, 4, n. 4, p. 399-405, 1963.

KOEBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. **Adv. Parasitol.**, 6, p. 63-116, // 1968.

KOEBERLE, F., 1974, **Pathogenesis of Chagas' disease**. 137.

LA ROVERE, M. T.; PINNA, G. D.; MAESTRI, R. *et al.* Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. **circulation**, 107, n. 4, p. 565-570, 2003.

LAMKI, L. Radionuclide esophageal transit (RET) study. The effect of body posture. **Clin Nucl Med**, 10, n. 2, p. 108-110, Feb 1985.

LANG, R. M.; BADANO, L. P.; MOR-AVI, V. *et al.* Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 16, n. 3, p. 233-270, Mar 2015.

LAPORTA, G. Z.; LIMA, M. M.; MAIA DA COSTA, V. *et al.* Estimation of prevalence of chronic Chagas disease in Brazilian municipalitiesEstimación de la prevalencia de la enfermedad de Chagas crónica en los municipios brasileños. **Revista Panamericana de Salud Publica= Pan American Journal of Public Health**, 48, p. e28-e28, 2024.

LEES, T.; SHAD-KANEEZ, F.; SIMPSON, A. M. *et al.* Heart Rate Variability as a Biomarker for Predicting Stroke, Post-stroke Complications and Functionality. **Biomark Insights**, 13, p. 1177271918786931, 2018.

LOMBARDI, F.; SANDRONE, G.; MORTARA, A. *et al.* Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. **Am J Cardiol**, 77, n. 15, p. 1283-1288, Jun 15 1996.

LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E.; ALMEIDA, H. D. O. *et al.* Contribuição ao estudo da anatomia patológica dos corações de chagásicos falecidos subitamente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 9, p. 269-282, 1975.

LOPES, E. R.; TAFURI, W. L. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 16, p. 206-212, 1983.

MACEDO, A. M.; MACHADO, C. R.; OLIVEIRA, R. P. *et al.* Trypanosoma cruzi: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 99, n. 1, p. 1-12, Feb 2004.

MACHADO, C. R.; GOMEZ, M. V.; MACHADO, A. B. Changes in choline acetyltransferase activity of rat tissues during Chagas' disease. **Braz J Med Biol Res**, 20, n. 6, p. 697-702, 1987.

MACHADO, F. S. Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. **Front. Biosci. (Elite Ed.)**, 4, p. 1743-1758, // 2012.

MACHADO, F. S.; TYLER, K. M.; BRANT, F. *et al.* Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. **Front Biosci (Elite Ed)**, 4, p. 1743-1758, Jan 01 2012.

MADRID S, A. M.; QUERA P, R.; DEFILIPPI C, C. *et al.* Alteraciones motoras gastrointestinales en la enfermedad de Chagas. **Revista médica de Chile**, 132, p. 939-946, 2004.

MADY, C.; CARDOSO, R. H.; BARRETTO, A. C. *et al.* Survival and predictors of survival in patients with congestive heart failure due to Chagas' cardiomyopathy. **Circulation**, 90, n. 6, p. 3098-3102, Dec 1994.

MALIK, M. Heart rate variability. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, 1, n. 2, p. 151-181, 1996.

MARIANI, G.; BONI, G.; BARRECA, M. *et al.* Radionuclide gastroesophageal motor studies. **J Nucl Med**, 45, n. 6, p. 1004-1028, Jun 2004.

MARIN-NETO, J. A. Cardiac dysautonomia and pathogenesis of Chagas' heart disease. *In*: **Int J Cardiol**. Netherlands, 1998. v. 66, p. 129-131.

MARIN-NETO, J. A.; ALMEIDA FILHO, O. C.; PAZIN-FILHO, A. *et al.* Indeterminate form of Chagas' disease. Proposal of new diagnostic criteria and perspectives for early treatment of cardiomyopathy [Portuguese]. **Arq. Bras. Cardiol.**, 79, p. 623-627, // 2002. 10.1590/S0066-782X2002001500008.

MARIN-NETO, J. A.; BROMBERG-MARIN, G.; PAZIN-FILHO, A. *et al.* Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. **International journal of cardiology**, 65, n. 3, p. 261-269, 1998.

MARIN-NETO, J. A.; CUNHA-NETO, E.; MACIEL, B. C. *et al.* Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. **Circulation**, 115, n. 9, p. 1109-1123, Mar 06 2007.

MARIN-NETO, J. A.; MACIEL, B. C.; GALLO JR, L. *et al.* Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. **Br Heart J**, 55, n. 2, p. 204-210, Feb 1986a.

MARIN-NETO, J. A.; MACIEL, B. C.; GALLO JUNIOR, L. *et al.* Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. **Br Heart J**, 55, n. 2, p. 204-210, Feb 1986b.

MARIN-NETO, J. A.; RASSI JR, A.; OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* Diretriz da SBC sobre Diagnóstico e Tratamento de Pacientes com Cardiomiopatia da Doença de Chagas– 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 120, n. 6, p. e20230269, 2023.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V. O papel do sistema nervoso simpático na insuficiência cardíaca. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de Säo Paulo**, p. 26-33, 2014.

MARIN-NETO, J. A.; SIMOES, M. V.; RASSI JUNIOR, A. Pathogenesis of chronic Chagas cardiomyopathy: the role of coronary microvascular derangements. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 46, p. 536-541, 2013.

MARIN-NETO, J. A.; SIMÕES, M. V.; SARABANDA, A. V. L. Cardiopatia chagásica. **Arq Bras Cardiol**, 72, n. 3, p. 247-263, 1999.

MARIONI FILHO, H.; MARTINS, L. R. F.; BOAINAIN, E. *et al.* Estudo da dinmica esofágica através de cintilografia como possível meio de diagnóstico precoce de aperistalse em indivíduos chagásicos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 26, p. 130-138, 1984.

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

MATSUDA, N. M.; MILLER, S. M.; EVORA, P. R. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. **Clinics (Sao Paulo)**, 64, n. 12, p. 1219-1224, 2009.

MAURER, A. H. Gastrointestinal Motility, Part 1: Esophageal Transit and Gastric Emptying. **J Nucl Med**, 56, n. 8, p. 1229-1238, Aug 2015.

MCCRATY, R.; ATKINSON, M.; TOMASINO, D. *et al.* The coherent heart heart-brain interactions, psychophysiological coherence, and the emergence of system-wide order. **Integral Review: A Transdisciplinary & Transcultural Journal for New Thought, Research, & Praxis**, 5, n. 2, 2009.

MCCRATY, R.; SHAFFER, F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. **Global advances in health and medicine**, 4, n. 1, p. 46-61, 2015.

MENEGHELLI, U. G. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. **Braz J Med Biol Res**, 18, n. 3, p. 255-264, 1985.

MENEGHELLI, U. G. Chagasic enteropathy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 37, p. 252-260, 2004.

MIRANDA, C. H.; FIGUEIREDO, A. B.; MACIEL, B. C. *et al.* Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. **J Nucl Med**, 52, n. 4, p. 504-510, Apr 2011.

MOCELIN, A. O.; ISSA, V. S.; BACAL, F. *et al.* The influence of aetiology on inflammatory and neurohumoral activation in patients with severe heart failure: a prospective study comparing Chagas' heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. **Eur J Heart Fail**, 7, n. 5, p. 869-873, Aug 2005.

MOLINA, R. B. Dysautonomia and ventricular dysfunction in the indeterminate form of Chagas disease. **Int. J. Cardiol.**, 113, p. 188-193, // 2006. 10.1016/j.ijcard.2005.11.010.

MONCAYO, A.; SILVEIRA, A. C. Current epidemiological trends for Chagas disease in Latin America and future challenges in epidemiology, surveillance and health policy. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 104, n. Suppl. 1, p. 17-30, // 2009.

MORAGAS, G. Estudios gammagráficos de la motilidad gastroesofágica e intestinal. **Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular**, 17, n. 4, p. 312-322, 1998.

NASCIMENTO, B.; COELHO, T.; RIBEIRO, A. *et al.* Variabilidade da frequência cardíaca em pacientes criticamente enfermos. **PROAMI. Programa de atualização em medicina intensiva. Porto Alegre: Artmed Panamericana**, 2009.

NASCIMENTO, B. R.; LIMA, M. M. O.; NUNES, M. D. C. P. *et al.* Effects of exercise training on heart rate variability in Chagas heart disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, 103, p. 201-208, 2014.

NASCIMENTO, B. R.; NABACK, A. D. N.; SANTOS, B. M. P. *et al.* Prevalence of clinical forms of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis–data from the RAISE study. **The Lancet Regional Health–Americas**, 30, 2024.

NOVAIS, L.; SAKABE, D.; TAKAHASHI, A. *et al.* Avaliação da variabilidade da frequencia cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatias em treinamento físico. **Braz. j. phys. ther.(Impr.)**, p. 207-213, 2004.

NUNES, M. C. P.; BEATON, A.; ACQUATELLA, H. *et al.* Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, 138, n. 12, p. e169-e209, 2018.

NUNES, M. C. P.; BUSS, L. F.; SILVA, J. L. P. *et al.* Incidence and Predictors of Progression to Chagas Cardiomyopathy: Long-Term Follow-Up of Trypanosoma cruzi-Seropositive Individuals. **Circulation**, 144, n. 19, p. 1553-1566, Nov 9 2021.

NUNES, M. D. C. P.; BARBOSA, M. M.; RIBEIRO, A. L. P. *et al.* Predictors of mortality in patients with dilated cardiomyopathy: relevance of Chagas disease as an etiological factor. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, 63, n. 7, p. 788-797, 2010.

NUNES, M. P. Different prognostic impact of the tissue Doppler-derived E/e' ratio on mortality in Chagas cardiomyopathy patients with heart failure. **J. Heart Lung Transplant.**, 31, p. 634-641, // 2012. 10.1016/j.healun.2012.01.865.

OPTHOF, T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. **Cardiovascular research**, 45, n. 1, p. 177-184, 2000.

ORGANIZATION, W. H. Global Distribution of Cases of Chagas Disease Based on Official Estimates, 2018. **World Health Organization**, 2018.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K. **Princípios de bioestatística**. Thomson Learning, 2004. 8522103445.

PARKMAN, H. P.; MAURER, A. H.; CAROLINE, D. F. *et al.* Optimal evaluation of patients with nonobstructive esophageal dysphagia. Manometry, scintigraphy, or videoesophagography? **Dig Dis Sci**, 41, n. 7, p. 1355-1368, Jul 1996.

PETRETTA, M.; SPINELLI, L.; MARCIANO, F. *et al.* Effects of losartan treatment on cardiac autonomic control during volume loading in patients with DCM. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, 279, n. 1, p. H86-H92, 2000.

PINTO DIAS, J. C. Natural history of Chagas disease [Portuguese]. **Arq. Bras. Cardiol.**, 65, p. 359-366, // 1995.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. **Lancet Infect. Dis.**, 1, p. 92-100, // 2001. 10.1016/S1473-3099(01)00065-2.

RASO, P.; CHAPADEIRO, E.; TAFURI, W. *et al.* Anatomia patológica da cardiopatia crônica. **Cardiopatia Chagásica. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas**, p. 41-53, 1985.

RASSI, A. Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N. Engl. J. Med.**, 355, p. 799-808, // 2006. 10.1056/NEJMoa053241.

RASSI, A., JR.; MARIN-NETO, J. A.; RASSI, A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, 112, n. 3, p. 224-235, Mar 2017.

RASSI, A., JR.; RASSI, A.; LITTLE, W. C. *et al.* Development and validation of a risk score for predicting death in Chagas' heart disease. **N Engl J Med**, 355, n. 8, p. 799-808, Aug 24 2006.

RASSI, A., JR.; RASSI, A.; RASSI, S. G. Predictors of mortality in chronic Chagas disease: a systematic review of observational studies. **Circulation**, 115, n. 9, p. 1101-1108, Mar 06 2007.

RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet**, 375, p. 1388-1402, // 2010. 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.

REZENDE-FILHO, J. **Estudo cintilográfico do trânsito esofagiano na esofagopatia Rezende-Filho J. Estudo cintilográfico do trânsito esofagiano na**

esofagopatia chagásica crônica. 1985. -, Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, SP.

REZENDE, J. Forma digestiva da moléstia de Chagas. **Rev Goiana Med**, 5, p. 193-227, 1959.

REZENDE, J. O aparelho digestivo na doença de Chagas: Aspectos clínicos. **Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral. ED Dias JCP, Coura JR. Editora FIOCRUZ, Río de Janeiro**, 1997.

RIBEIRO, A. L. T-wave amplitude variability and the risk of death in chagas disease. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, 22, p. 799-805, // 2011. 10.1111/j.1540-8167.2010.02000.x.

RIBEIRO, A. L.; CAVALVANTI, P. S.; LOMBARDI, F. *et al.* Prognostic value of signal-averaged electrocardiogram in Chagas disease. **J Cardiovasc Electrophysiol**, 19, n. 5, p. 502-509, May 2008.

RIBEIRO, A. L.; GIMENEZ, L. E.; HERNANDEZ, C. C. *et al.* Early occurrence of anti-muscarinic autoantibodies and abnormal vagal modulation in Chagas disease. **Int J Cardiol**, 117, n. 1, p. 59-63, Apr 12 2007.

RIBEIRO, A. L.; MORAES, R. S.; RIBEIRO, J. P. *et al.* Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. **Am Heart J**, 141, n. 2, p. 260-265, Feb 2001.

RIBEIRO, A. L.; NUNES, M. P.; TEIXEIRA, M. M. *et al.* Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. **Nat Rev Cardiol**, 9, n. 10, p. 576-589, 10//print 2012. 10.1038/nrcardio.2012.109.

RIBEIRO, A. L.; ROCHA, M. O. Indeterminate form of Chagas disease: considerations about diagnosis and prognosis [Portuguese]. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 31, p. 301-314, // 1998. 10.1590/S0037-86821998000300008.

RIBEIRO, A. L.; SABINO, E. C.; MARCOLINO, M. S. *et al.* Electrocardiographic abnormalities in Trypanosoma cruzi seropositive and seronegative former blood donors. **PLoS neglected tropical diseases**, 7, n. 2, p. e2078, 2013.

ROCHA, A. L. Chronotropic incompetence and abnormal autonomic modulation in ambulatory Chagas disease patients. **Ann. Noninvasive Electrocardiol.**, 11, p. 3-11, // 2006. 10.1111/j.1542-474X.2006.00054.x.

ROCHA, M. Avaliação médico-trabalhista na cardiopatia chagásica crônica. **Rev Soc Bras Med Trop**, 27, n. supl II, p. 50-52, 1994.

ROCHA, M. O.; RIBEIRO, A. L.; TEIXEIRA, M. M. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. **Front. Biosci.**, 8, p. e44-e54, // 2003. 10.2741/926.

ROCHA, M. O.; TEIXEIRA, M. M.; RIBEIRO, A. L. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, 5, p. 727-743, // 2007. 10.1586/14787210.5.4.727.

ROCHA, M. O. C.; NUNES, M. C. P.; RIBEIRO, A. L. Morbidity and prognostic factors in chronic chagasic cardiopathy. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 104, p. 159-166, 2009.

ROSSI, M. A.; BESTETTI, R. B. The challenge of chagasic cardiomyopathy. The pathologic roles of autonomic abnormalities, autoimmune mechanisms and microvascular changes, and therapeutic implications. **Cardiology**, 86, n. 1, p. 1-7, 1995.

ROSSI, M. A.; RAMOS, S. G.; BESTETTI, R. B. Chagas' heart disease: clinical-pathological correlation. **Front Biosci**, 8, p. e94-109, Jan 01 2003.

ROSSI, M. A.; TANOWITZ, H. B.; MALVESTIO, L. M. *et al.* Coronary microvascular disease in chronic Chagas cardiomyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. **PLoS Negl Trop Dis**, 4, n. 8, Aug 31 2010.

RUSSELL, C. O.; HILL, L. D.; HOLMES, E. R., 3RD *et al.* Radionuclide transit: a sensitive screening test for esophageal dysfunction. **Gastroenterology**, 80, n. 5 pt 1, p. 887-892, May 1981.

SALEEM, S.; KHANDOKER, A. H.; ALKHODARI, M. *et al.* Investigating the effects of beta-blockers on circadian heart rhythm using heart rate variability in ischemic heart disease with preserved ejection fraction. **Scientific Reports**, 13, n. 1, p. 5828, 2023.

SANCHEZ-LERMEN, R. D. L. P.; DICK, E.; SALAS, J. A. P. *et al.* Sintomas do trato digestivo superior e distúrbios motores do esôfago em pacientes portadores da forma indeterminada da doença de Chagas crônica. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, 40, n. 2, p. 197-203, 2007.

SCHMUNIS, G. A. American Trypanosomiasis as a public health problem. **Chagas. disease and the nervous system**, p. 3-29, 1994.

SCHMUNIS, G. A.; YADON, Z. E. Chagas disease: a Latin American health problem becoming a world health problem. **Acta Trop.**, 115, p. 14-21, // 2010. 10.1016/j.actatropica.2009.11.003.

SCHWARTZ, P. J.; VANOLI, E.; STRAMBA-BADIALE, M. *et al.* Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. **Circulation**, 78, n. 4, p. 969-979, Oct 1988.

SHAFFER, F.; GINSBERG, J. P. An overview of heart rate variability metrics and norms. **Frontiers in public health**, p. 258, 2017.

SILVA, L.; MOREIRA, H. T.; OLIVEIRA, M. M. *et al.* Heart rate variability as a biomarker in chronic chagas cardiomyopathy patients with or without concomitant digestive involvement, for prediction of rassi score risk classes. **European Heart Journal**, 42, n. Supplement_1, 2021.

SILVA, L. E. V.; MOREIRA, H. T.; DE OLIVEIRA, M. M. *et al.* Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score. **BioMedical Engineering OnLine**, 21, n. 1, p. 44, 2022.

SIMÕES, M. V.; PINTYA, A. O.; BROMBERG-MARIN, G. *et al.* Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. **The American Journal of Cardiology**, 86, n. 9, p. 975-981, 2000/11/01/ 2000.

SOUSA, A.; MARIN-NETO, J.; MACIEL, B. *et al.* Use of isometric exercise to demonstrate cardiac parasympathetic impairment in the digestive form of Chagas' disease. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 20, n. 6, p. 781-783, 1987.

SOUSA, A. C.; MARIN-NETO, J. A.; MACIEL, B. C. *et al.* Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. *In*: **Lancet**. England, 1987. v. 1, p. 985.

STANAWAY, J. D.; ROTH, G. The burden of Chagas disease: estimates and challenges. **Glob Heart**, 10, n. 3, p. 139-144, Sep 2015.

STENDAL, C. Anatomy of digestive system. **Practical Guide to Gastrointestinal Function Testing. Oxford, UK: Blackwell Science**, p. 1-25, 1997.

STERNICK, E. B. Sudden cardiac death in patients with chagas heart disease and preserved left ventricular function. **J. Cardiovasc. Electrophysiol.**, 17, p. 113-116, // 2006. 10.1111/j.1540-8167.2006.00392.x.

TAFURI, W. L. Patogenia da doença de chagas. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 29, p. 194-199, 1987.

TAFURI, W. L.; BRENER, Z. Lesões dos plexos de Meissner e de Auerbach do intestino do camundongo albino na fase crônica da tripanosomiase cruzi experimental. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 9, n. 3, 1967.

TAILLEFER, R.; JADLIWALLA, M.; PELLERIN, E. *et al.* Radionuclide esophageal transit study in detection of esophageal motor dysfunction: comparison with motility studies (manometry). **J Nucl Med**, 31, n. 12, p. 1921-1926, Dec 1990.

TANOWITZ, H. B.; MACHADO, F. S.; SPRAY, D. C. *et al.* Developments in the management of Chagas cardiomyopathy. **Expert Rev Cardiovasc Ther**, 13, n. 12, p. 1393-1409, Dec 2015.

TATSCH, K.; SCHROETTLE, W.; KIRSCH, C.-M. Multiple Swallow Test for the Quantitative and Qualitative Evaluation of Esophageal Motility Disorders. **Journal of Nuclear Medicine**, 32, n. 7, p. 1365-1370, 1991.

TATSCH, K.; VODERHOLZER, W. A.; WEISS, M. J. *et al.* Reappraisal of quantitative esophageal scintigraphy by optimizing results with ROC analyses. **J Nucl Med**, 37, n. 11, p. 1799-1805, Nov 1996.

TOLIN, R. D.; MALMUD, L. S.; REILLEY, J. *et al.* Esophageal scintigraphy to quantitate esophageal transit (quantitation of esophageal transit). **Gastroenterology**, 76, n. 6, p. 1402-1408, Jun 1979.

TORRES, R. M.; CORREIA, D.; NUNES, M. D. C. P. *et al.* Prognosis of chronic Chagas heart disease and other pending clinical challenges. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, 117, 2022.

TUININGA, Y. S.; CRIJNS, H. J.; WIESFELD, A. C. *et al.* Electrocardiographic patterns relative to initiating mechanisms of exercise-induced ventricular tachycardia. **Am Heart J**, 126, n. 2, p. 359-367, Aug 1993.

Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 18, p. 46-46, 1985.

VANDERLEI, L. C. M.; PASTRE, C. M.; HOSHI, R. A. *et al.* Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, 24, p. 205-217, 2009.

VANEK, A. W.; DIAMANT, N. E. Responses of the human esophagus to paired swallows. **Gastroenterology**, 92, n. 3, p. 643-650, 1987/03/01/ 1987.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA JR, L. F. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. **Journal of Electrocardiology**, 42, n. 3, p. 281-289, 2009/05/01/ 2009.

VASCONCELOS, D. F.; JUNQUEIRA JR, L. F. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 98, p. 111-119, 2012.

VASCONCELOS, R. H.; MONTENEGRO, S. M.; AZEVEDO, E. A. *et al.* Genetic susceptibility to chronic Chagas disease: an overview of single nucleotide polymorphisms of cytokine genes. **Cytokine**, 59, n. 2, p. 203-208, Aug 2012.

VIOTTI, R.; VIGLIANO, C.; LOCOCO, B. *et al.* [Clinical predictors of chronic chagasic myocarditis progression]. **Rev Esp Cardiol**, 58, n. 9, p. 1037-1044, Sep 2005.

VIOTTI, R. J.; VIGLIANO, C.; LAUCELLA, S. *et al.* Value of echocardiography for diagnosis and prognosis of chronic Chagas disease cardiomyopathy without heart failure. **Heart**, 90, n. 6, p. 655-660, 2004.

WENDEL, S.; BRENER, Z.; CAMARGO, M. E. *et al.* Chagas disease (American trypanosomiasis): Its impact on transfusion and clinical medicine. *In*: **Chagas disease (American Trypanosomiasis): its impact on transfusion and clinical medicine**: ISBT Brazil'92, 1992.

WHO. **Chagas Disease (American Trypanosomiasis)**. www.who.int/, 2017. Acesso em: 06 de agosto.

WHO. Global Distribution of Cases of Chagas Disease Based on Official Estimates, 2018. **World Health**, 2018.

XAVIER, S. S.; SOUSA, A. S. D.; HASSLOCHER-MORENO, A. Aplicação da nova classificação da insuficiencia cardiaca (ACC/AHA) na cardiopatia chagásica crónica: Análise crítica das curvas de sobrevida. **Rev Socerj**, 18, p. 227-232, 2005.

ZHANG, L.; TARLETON, R. L. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. **J Infect Dis**, 180, n. 2, p. 480-486, Aug 1999.

ANEXOS E APÊNDICES

Anexo A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 66026117.3.0000.5149

Interessado(a): Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Depto. Clinica médica
Faculdade de Medicina- UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 05 de abril de 2017, o projeto de pesquisa intitulado "**Associação entre comprometimento da motilidade esofagiana e menor variabilidade da frequência cardíaca e maior densidade arrítmica em pacientes com doença de Chagas"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto através da Plataforma Brasil.

Profa. Dra. Vivian Resende
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2° andar – Sala 2005 – Cep:31270-901 – BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br

Anexo B – Parecer da Gerência de Ensino e Pesquisa do HC/UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Gerência de Ensino e Pesquisa

CARTA DE APROVAÇÃO

Belo Horizonte, 02 de maio de 2017.

PROJETO DE PESQUISA nº 024/2017: "Associação entre comprometimento da motilidade esofagiana e menor variabilidade da frequência cardíaca e maior densidade arrítmica em pacientes com doença de Chagas".

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e a aprovação pelo COEP/UFMG em 17/04/2017, esta Gerência aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à GEP ***relatório*** parcial ou final após um ano.

Atenciosamente,

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira
Gerência de Ensino e Pesquisa do HC-UFMG

Sr.
Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

Av. Prof. Alfredo Balena, 110 – 1º andar
Bairro Santa Efigênia – Cep: 30130-100 – Belo Horizonte – MG
Telefone: (31) 3409.9379 –
E-mail: depehcufmg@gmail.com

Anexo C – Aprovação pela Câmara do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG

Faculdade de Medicina da UFMG
Departamento de Clínica Médica

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE – INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

PROJETO DE MESTRADO

ALUNA: Sandra Monetti Dumont Sanches
ORIENTADOR: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

O projeto ***"Relação entre o transite esofágico, variabilidade de frequência cardíaca e densidade arrítmica em pacientes com doença de Chagas"*** foi aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, conforme parecer anexo, datado de 20/06/2016. Assim fica ratificada sua aprovação pelo Departamento de Clínica Médica para encaminhamento ao COEP/UFMG.

Belo Horizonte, 01 de novembro de 2016.

Profª Valéria Maria Augusto
Chefe do Departamento de Clínica Médica

Profa. Valéria Maria Augusto
Chefe do Departamento de Clínica Médica
Insc. UFMG: 84603 SIAPE: 321673

Apêndice A - Termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE

Termo de consentimento pós-informação, conforme Resolução nº 466/12 sobre pesquisa envolvendo seres humanos.

CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA MÉDICA

"RELAÇÃO ENTRE TRÂNSITO ESOFÁGICO, VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E DENSIDADE ARRÍTMICA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CHAGAS"

INTRODUÇÃO: Senhor paciente ou responsável, antes de aceitar participar desta pesquisa, é necessário que você leia e compreenda as seguintes explicações sobre os procedimentos propostos. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos e possíveis benefícios, riscos e desconfortos deste estudo.

OBJETIVO: Esta pesquisa tem a proposta de avaliar o benefício da realização de exame de imagem denominado cintilografia de trânsito esofágico para melhor avaliar a possível correlação entre alterações na motilidade do esôfago na doença de Chagas e alteração da função do coração

RESUMO: a doença de Chagas pode acometer o esôfago e/ou o coração de forma variável, podendo causar clinicamente engasgos, arritmias, desmaios. O comprometimento dos nervos que inervam estes órgãos não está ainda bem compreendido, havendo necessidade de mais estudos para melhor compreensão do problema. O objetivo desta pesquisa é estudar a inervação do esôfago através da cintilografia de trânsito esofágico e verificar sua possível associação com alterações na função cardíaca apresentadas pelos pacientes

PROCEDIMENTO E RISCOS: a sua participação nesta pesquisa necessita que você compareça ao Ambulatório de Doença de Chagas do Centro de Tratamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias "Orestes Diniz", para consulta e exame médico, ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas da UFMG para realização do exame de cintilografia e ao Serviço de Métodos Complementares do Hospital das Clínicas da UFMG para realização de eletrocardiografia dinâmica e ecocardiograma. Todos os exames serão realizados em ambiente hospitalar equipado com todos os aparelhos de segurança, por profissionais da saúde capacitados e experientes:

1. A Cintilografia de trânsito esofágico é um exame não invasivo e indolor. Para a realização da cintilografia de trânsito esofágico é necessário jejum de quatro horas e você receberá o líquido por via oral, **não é contraste e, portanto, não há efeitos colaterais nem reações alérgicas. Não há descrição na literatura de reações alérgicas aos materiais utilizados pela Medicina Nuclear**. A radiação envolvida neste exame é muito baixa e equivale a radiação presente no ambiente proveniente do sol, por exemplo. As imagens também são feitas em **equipamento aberto, não causando sensação de falta de ar**. **O jejum de 4 horas é bem tolerado pela maioria dos pacientes, mas caso sinta algum desconforto poderá interromper o jejum e se alimentar normalmente e poderemos, a seu critério, reagendar a data do seu exame**. Ao final do exame você receberá um lanche fornecido pelos pesquisadores.
2. A Eletrocardiografia Dinâmica por 24 horas pelo sistema Holter é um exame não invasivo, para análise do eletrocardiograma (ECG) do paciente em suas atividades habituais, obtido através da gravação do sinal eletrocardiográfico em um gravador por 24 horas, método desenvolvido por Norman J. Holter. A eletrocardiografia ambulatorial (Holter) é um método amplamente utilizado para avaliação do ritmo cardíaco e anormalidades eletrocardiográficas em várias situações. Para preparação da pele para colocação dos eletrodos e sua correta realização é necessário raspar os pêlos de alguns pontos do tórax e friccionar a pele com gaze e álcool, para

remover a oleosidade natural destas áreas, onde serão colocados os eletrodos descartáveis. **Na maioria das vezes o processo é bem tolerado, embora seja possível que, ocasionalmente, ocorra algum desconforto por reações alérgicas locais ou sensibilidade individual. Você será perguntado antes do início do exame se já apresentou reação, uma vez que a maioria dos pacientes já realizaram o exame Holter antes. As reações alérgicas locais são discretas e controladas com medicação que lhe será passada pelos pesquisadores quando necessário.**

3. O Ecocardiograma é um exame simples, não invasivo, indolor e não necessita preparo prévio. O médico colocará sobre seu peito alguns eletrodos, fixados na pele de maneira indolor, pode ser necessário raspar alguns pelos do tórax e remover a oleosidade natural destas áreas. **Na maioria das vezes o processo é bem tolerado, embora seja possível que, ocasionalmente, ocorra algum desconforto por reações alérgicas locais ou sensibilidade individual. Você será perguntado antes do início do exame se já apresentou reação, uma vez que a maioria de vocês já realizaram o exame de Ecocardiograma antes. As reações alérgicas locais são discretas e controladas com medicação que lhe será passada pelos pesquisadores quando necessário.** O médico fará deslizar pelo seu peito um transdutor que emite ondas sonoras (ultrassom), refratadas no coração, que um computador transformará em imagens. Este exame permite avaliar aspectos anatômicos e funcionais tanto das paredes quanto das cavidades cardíacas. **Não há radiação ioniznte neste exame**.

   Todos estes exames: Cintilografia, Holter, Ecocardigrama, serão realizados por um médico membro da pesquisa.

   POSSÍVEIS BENEFÍCIOS E GANHOS: a sua participação poderá contribuir para o melhor conhecimento das alterações da inervação do esôfago e do coração e sua possível associação com alterações clínicas comuns e importantes em pacientes com doença de Chagas, como palpitações, tonteira, falta de ar e dor no peito. Isso poderá contribuir para a melhor atenção aos pacientes com doença de Chagas. A realização dos exames será paga pelos pesquisadores, sem custo para os pacientes. Você não receberá pagamento para participação neste estudo.

SOBRE OS RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS: Todos os resultados de exames serão entregues a você e as alterações eventualmente encontradas lhe serão devidamente explicadas. Se após realização da cintilografia de trânsito esofágico houver necessidade de novos exames, esses serão solicitados de acordo com as rotinas do Hospital das Clínicas da UFMG.

CONFIDENCIALIDADE: os resultados de seus exames serão analisados em sigilo até onde for permitido por lei. Entretanto, os pesquisadores, o orientador da pesquisa e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG poderão ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros ao orientador da pesquisa e ao Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

DESLIGAMENTO: **a sua participação é voluntária** e sua recusa em participar ou seu desligamento durante o estudo não acarretará penalidades ou perda de benefícios aos quais você tenha direito. **Você poderá interromper sua participação a qualquer momento em que desejar ou necessitar, sem prejuízo para a continuidade de seu tratamento.**

CONTATO COM O PESQUISADOR: poderá ser feito pelos telefones a seguir e para quaisquer dúvidas ou necessidades relacionadas ao estudo.

• Prof. Manoel Otávio - Ambulatório de Doença de Chagas: (0xx)31 3409 9547

• Profa. Sandra Dumont - Serviço de Medicina Nuclear do Hospital das Clínicas: (0xx) 31 3409 9603

• Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (0xx) 31 3248 9364)

Se necessário, você poderá conversar pessoalmente com o responsável pela pesquisa no Ambulatório de Referência em Doença de Chagas as terças e sextas-feiras, pela manhã. Além disso, caso ainda fique

alguma dúvida sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG.

CONSENTIMENTO: li e entendi as informações anteriores. Além disso, tive oportunidade de fazer perguntas para esclarecer minhas dúvidas, que foram respondidas com toda clareza. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando meu consentimento para que eu próprio participe do estudo, até que eu decida em contrário.

Belo Horizonte, _____de_____de 20___.

_____
Assinatura do paciente ou responsável

_____
Assinatura do pesquisador responsável

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG
Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.
Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.
E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.

Apêndice B – Artigo completo para publicação

Association Between Esophageal And Cardiac Autonomic Dysfunction In Chagas Disease

Sandra M Dumont, MD, MSc[1,2], Gabriela Miana, MD, MSc, PhD[3], Viviane S. P. Marino, MD, MSc, PhD[1,2], Bruno R. Nascimento, MD, MSc, PhD, FACC, FESC[3,4], Manoel Otávio C. Rocha, MD, PhD[3,5]

[1] Departamento de Anatomia e Imagem, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; [2] Serviço de Medicina Nuclear, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brazil; [3] Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil; [4] Serviço de Hemodinâmica, Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte, MG, Brazil; [5] Programa de Pós-graduação em Infectologia e Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

Abstract:

Introduction: Chronic Chagas disease (ChD) may manifest as indeterminate clinical form (ICF), chronic cardiopathy (CCM), digestive or mixed forms. CCM is characterized by complex arrhythmias and sudden death, linked to autonomic dysfunction. Pathological enteric nervous system involvement triggers the digestive form development, and esophageal dysmotility may be another surrogate for dysautonomia. We aimed to assess the association between esophageal autonomic denervation and cardiac autonomic dysfunction in ICF and CCM forms of ChD.

Methods: Consented patients with ChD serological diagnosis and ICF (*n* = 28) or CCM (*n* = 33) forms were enrolled. All patients underwent esophageal scintigraphy, and esophageal transit time (ETT) and percentage of esophageal emptying (%EE) were recorded. They also underwent 24h Holter monitoring, and heart rate variability (HRV) indices and burden of ventricular extrasystoles (VES) were revised by a cardiologist. The correlation between ETT, %EE and HRV indices (SDNN (standard deviation of adjacent RR intervals), low and high-frequency power (LFP, HFP(ms)), in addition to the number of VES in 24h was assessed with the SPSS 23 software.

Results: 61 patients were enrolled, 54,1% women, with 57 years mean age. Autonomic dysfunction showed a distinct pattern between ICF and CCM, with lower SDNN and LF/HF values in the CCM group (100.0 ± 49.9 vs. 124.4 ± 43.9, p=0.049 and 1.4 (0.9 – 2.2) vs. 4.7 (1.7 – 9.6), p<0.001, respectively) and higher 24h VES (890,0 (120.0 – 2743.0) vs. 44,5 (1.2 –228.7), p<0.001). There was significant inverse correlation between ETT and SDNN (ß=-0.474, p<0.001), LFP (ms²) (ß=-0.272, p=0.036), HFP (ms²) (ß=-0.363, p=0.004) and LH/FH (ß=-0.321, p=0.012), in the total sample, and significant and direct correlation between ETT and VES (ß=0.573, p=0,01). **Conclusions:** ChD individuals with greater esophageal dysmotility showed a decrease in HRV oscillatory components and greater arrhythmic density, possibly as a result of more severe sympathetic and parasympathetic cardiac denervation.

Key-words: Chagas' disease, Autonomic nervous system, Heart rate variability, Esophageal motility

Introduction

Chagas disease (ChD) is a 'neglected' tropical infection caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. The infection is no longer confined to Latin America, where it is endemic, WHO estimates that 6-7 million people are infected worldwide(1), being around 3.7 million in Brazil (2). ChD has become a public health issue even in non-endemic countries, requiring public policies to stop transmission, such as routine testing for blood donation, and especially to identify and treat its clinical forms (3).

The natural history of Chagas disease comprises two sequential phases: an initial acute phase, followed by a chronic phase that is categorized into indeterminate, cardiac, digestive or mixed forms(4, 5). Chronic Chagasic heart disease, or Chagas cardiomyopathy (CCM), is the most severe and life-threatening manifestation of ChD, characterized by complex arrhythmias and sudden death (6, 7) and its pathogenesis is closely linked to neurogenic mechanisms, microvascular dysfunction, autoimmune processes and direct injury by the parasite(8, 9). Investigations about identification, prognosis and management of each of ChD clinical forms have raised great interest in the past decades, as part of strategies to mitigate the disease.

Cardiac autonomic denervation has been anatomically demonstrated by morphological studies in different evolutionary ChD stages, and cardiac autonomic dysfunction is known to be a characteristic and early finding of the disease(10). The heart rate variability (HRV) is an indirect measure of the interactions between the sympathetic and parasympathetic systems and significant HRV impairment has been demonstrated in ChD(11). Similarly, ChD is also characterized by chronic gastrointestinal manifestations, which affect nearly 15% of patients, also as a result of enteric nervous system injury, notably involving autonomic innervation(12). Thus, the most prevalent clinical forms of ChD probably share a similar pathophysiology in terms of autonomic impairment.

Of note, cardiac dysfunction, not clinically detectable, was found in individuals with the digestive exclusive form of ChD(13). In a similar and opposite way, it is not yet clear whether there is concomitant subclinical dysfunction of the digestive tract, more specifically the esophagus, in patients the exclusive cardiac clinical form. Thus, the investigation of surrogate markers of autonomic dysfunction in the digestive tract, such

as esophageal dysmotility, may help the understanding about the coexistence of this pathway in different clinical forms and disease stages(14, 15).

In this study we aimed to assess the association between esophageal autonomic denervation and cardiac autonomic dysfunction in individuals in the indeterminate clinical form (ICF) and CCM forms of ChD.

METHODS:

Upon reasonable request to the corresponding author, study data and analytical methods may be made available to other researchers for the purposes of reproducing the results or replicating the procedures of this study. The Institutional Review Board of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) approved the study protocol (CAAE: 66026117.3.0000.5149). Consented patients with serological diagnosis of ChD and ICF (n = 28) and CCM (n = 33) forms were enrolled. All patients underwent esophageal scintigraphy, and esophageal transit time (ETT) and percentage of esophageal emptying (%EE) were recorded. Participants also underwent 24h Holter monitoring, and heart rate variability (HRV) indices and burden of ventricular extrasystoles (VES) were revised by a certified cardiologist.

Subjects and Sample:

The recruitment of patients with Chagas disease was carried out at the UFMG Chagas disease Outpatient Referral Center. We enrolled consecutive patients according to the following inclusion criteria: a. age between 28 and 64 years; b. a definite serologic status for Chagas disease (≥2 different positive reactions to *T. cruzi* in patients at risk of infection); c. with the diagnosis of one of the following ChD clinical forms: ICF or CCM. ICF was defined as asymptomatic individuals, without dysphagia or intestinal constipation, with normal electrocardiogram, chest X-ray and echocardiography, in *T. cruzi* chronic infected individuals(16). CCM was defined by the presence of clinical, radiological, and especially echocardiographic manifestations of cardiac dilation and systolic ventricular dysfunction, asymptomatic or with clinical manifestations of heart failure(17).Exclusion criteria were as follows: (1) arterial hypertension (blood pressure >140/90 mmHg); (2) any evidence of coronary artery disease, diabetes mellitus, thyroid dysfunction, chronic obstructive pulmonary disease, renal or hepatic failure, gastrointestinal tract disease, anemia, or any significant

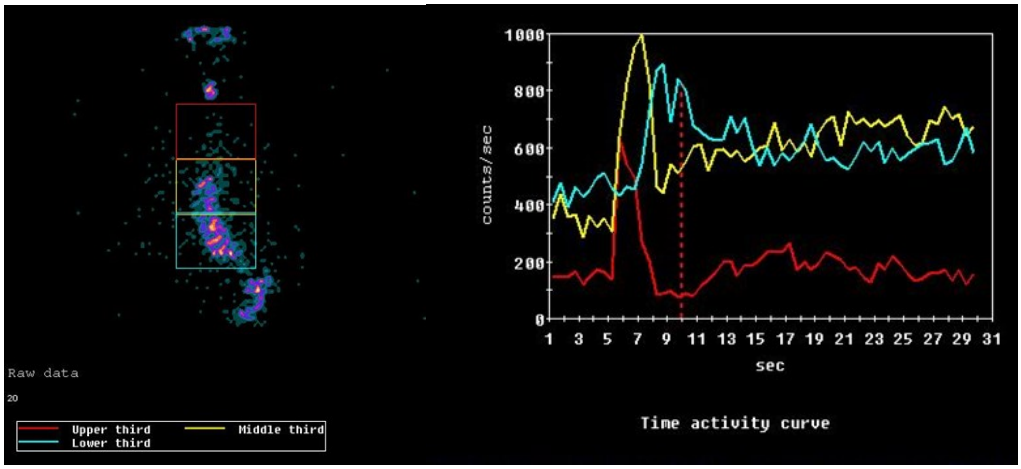
systemic disease; (3) alcoholism; (4) pregnancy; and (5) the use of any drug with gastric metabolic effects.

For this analysis, a sample of 56 patients (28 in each group) was calculated to detect a 20% difference in standard deviation of normal NN intervals (SDNN) variation between groups, with α error = 5% and β error = 10%, based on a previous study including patients with CCM in which SDNN was estimated at 126.4 ± 31.3 ms.

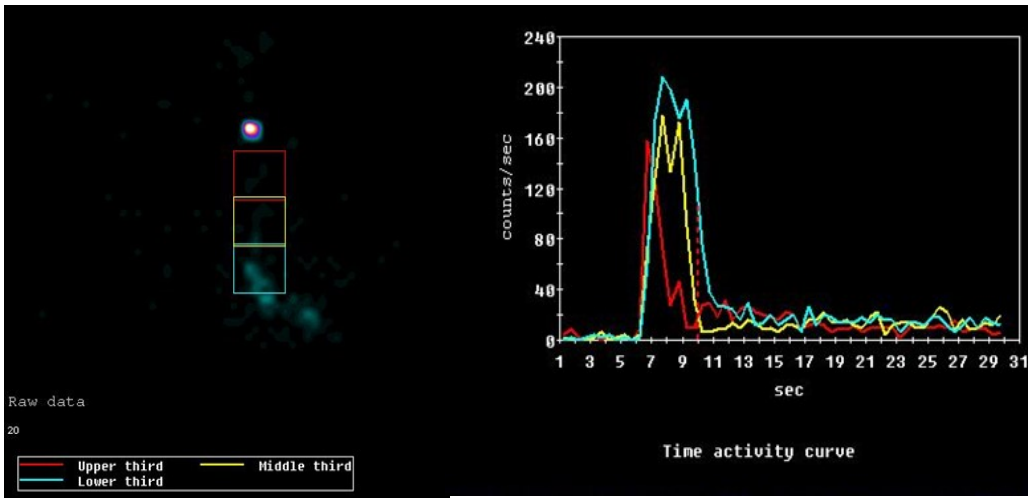
Esophageal transit scan

As previously published(18): all subjects were instructed to fast overnight before the esophageal transit scan study. A dual head, large-field-of-view gamma camera with low-energy collimators was used. Images were acquired with a 20% window around the photopeaks of technetium-99m – 99mTc – (140 keV). Subjects had practice swallows with unlabeled water before ingestion of the radioactive bolus. This preparation was performed in order to have a single-phase ingestion instead of a multiphasic ingestion, which is inadequate for data analysis. Subjects were placed in a supine position. The anterior projection was used, and subjects were positioned so that the mouth, the entire esophagus, and the proximal part of the gastric fundus could be clearly observed in the same field of view. A bolus of 18–37 MBq (0.5–1.0 mCi) of 99mTc – stannous chloride (99mTc – SnC) diluted in 15–20 mL of water was then aspirated in the mouth, and subjects were asked to retain the radioactive bolus in the mouth. A few seconds after the beginning of data acquisition, subjects were instructed to swallow the entire bolus in only one phase and not to move for 2 min. After 30 s, subjects were asked to take one dry swallow; an additional three dry swallows were allowed at 30 s intervals for 2 min. Computerized data were obtained at 60 frames of 0.5 s each (64 × 64). To identify the level of the upper esophageal sphincter, a radioactive marker was placed over the cricoid cartilage. To process the study (**Figure 1**), a region of interest was drawn around the esophagus from the level of the cricoid to the lower esophageal sphincter, using Xeleris esophageal swallow software (GE Healthcare). Both esophageal transit time (ETT) – time for activity to decrease to 10% of peak – and percentage esophageal emptying (%EE) – percentage activity decreased from peak over 10 s – were calculated. ETT is reproducible, with a reference range of 6–15 s (19, 20) and %EE at 10 s after peak >87%(21). Image analysis was performed by an experienced nuclear physician, blinded to the clinical status of the enrolled subjects.

Figure1: esophageal transit scintigraphy in normal (a) and altered (b) ChD patients



a) normal esophageal transit scintigraphy



b) altered esophageal transit scintigraphy in ChD

24 h-Holter

24 h-Holter monitoring was performed using a portable three-channel tape recorder (Dynamics, Cardios, São Paulo, Brazil), at the beginning and end of the study. Subjects were instructed to maintain their normal daily activities during the recording. HRV analysis was performed when a good quality tracing of at least 18 h was available on a Burdick/DMI/ Cardios Hospital Holter System (Spacelabs Burdick, Deerfield, Wisconsin, Sao Paulo, Brazil). Tracings were analyzed for five minutes every hour, and the sleep period with the lowest HR was used as reference.

The HRV indices of interest were calculated in the time domain (SDNN: standard deviation of normal RR intervals; rMSSD: Root Mean Square of Successive Differences) and frequency domain (TP, total power; VLFP: very low frequency power; LFP: low frequency power; HFP, high frequency power).

Statistical Analysis:

Statistical analyses were carried out utilizing the software SPSS (IBM, Armonk, NY, US), version 23.0 for Windows platform. To characterize the sample analyzed, a descriptive analysis of the variables was initially carried out using measures of central tendency and variability. This analysis was performed for the total sample and stratified by group (IF and CCM). To test normality, the Shapiro-Wilk test was used, and variables with normal distribution were presented as continuous data and expressed as mean ± standard deviation or as median and interquartile (IQ) range Q1 - Q3 (25-75%) when presenting with non-normal distribution.For between group comparisons, the t-Student and Mann-Whitney tests were applied for continuous variables with normal and non-normal distribution, respectively. When comparing categorical variables, Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test was used (the later in the case of comparisons of groups with low frequencies).

To evaluate the correlation between the TTE with the 24h-Holter variables of interest, the Spearman correlation coefficient was used. We chose to use a non-parametric test due to the asymmetric nature of the TTE outcomes. This analysis was also carried out for the total sample, and stratified by the IF and CCM groups(22).

In all analyses, a significance level of 5% was considered significant.

RESULTS:

At total 61 individuals who underwent esophageal transit scintigraphy were included, 28 in the IF group (45.9%) and 33 in the CCM group (54.1%). According to data presented in **Table 1**, 54.1% of the patients were female, median age was 57 years, with no difference between clinical forms ($p>0.05$). The median ETT was lower in the ICF group (15.5 s) vs. the CCM group (60.0 s) (**Figure 2**), as well as the EE%:87.0%) vs. CCM 56.4%, ($p<0.05$). There was also a difference between clinical forms regarding functional class, echocardiographic parameters and utilization of

cardiovascular medication (p-values<0.05) (**Table 1**). The percentage of patients in NYHA III/IV functional classes was higher in the CCM group (63.6%) compared to the IF (0%). In addition , the mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was higher in the ICF group compared to the CCM group (65.6% vs 44.0%, respectively), and the median left ventricular end-diastolic diameter (LVDD) was higher in the CCM group than in the IF group (59.0 vs 48. 5, respectively). Utilization of all cardiovascular medication classes was also higher in the CCM group.

Table 1: Sample characteristics by group (n=61)

	ICF	CCM 33	Valor-p
Female gender – (n,%)	17 (60,7%)	16 (48,5%)	0,340*
Age[a] (year)	56,5 (47,3 – 64,0)	57,0 (49,0 – 64,0)	0,879**
ETT[a] (s)	15,5 (10,0 – 29,7)	60,0 (18,6 – 60,0)	**0,001****
EE%[a] (%)	87,0 (74,8 – 91,5)	56,4 (37,9 – 81,5)	**0,001****
NYHA I/II - n(%)	28 (100,0%)	12 (36,4%)	**<0,001***
NYHA III/IV - n(%)	0 (0,0%)	21 (63,6%)	**<0,001***
LVEF[b] (%)	65,6 ± 5,7	44,0 ± 10,8	**<0,001*****
LVDD[a] (mm)	48,5 (46,0 – 50,2)	59,0 (57,5 – 62,0)	**<0,001****
Diuretic - n(%)	1 (3,6%)	15 (45,5%)	**<0,001***
ACE inhibitor- n(%)	0 (0,0%)	11 (33,3%)	**<0,001***
AT2 antagonist - (%)	0 (0,0%)	11 (33,3%)	**<0,001***
Amiodarone – n(%)	0 (0,0%)	17 (61,5%)	**<0,001***
Beta blocker-n(%)	4 (14,3%)	26 (78,8%)	**<0,001***

Values were expressed as proportions when appropriate. A) except when expressed as median (interquartile range 25-75); B) when expressed as mean ± standard deviation. LVEF = left ventricular ejection fraction; VEd = left ventricular end-diastolic diameter; NYHA = New York Heart Association; ETT = esophageal transit time; %EE = emptying percentage; ACE inhibitor = Angiotensin-converting enzyme inhibitor; AT2 = suptype II angiotensin receptor. * Chi-square test ** Mann-Whitney test *** Student's t-test

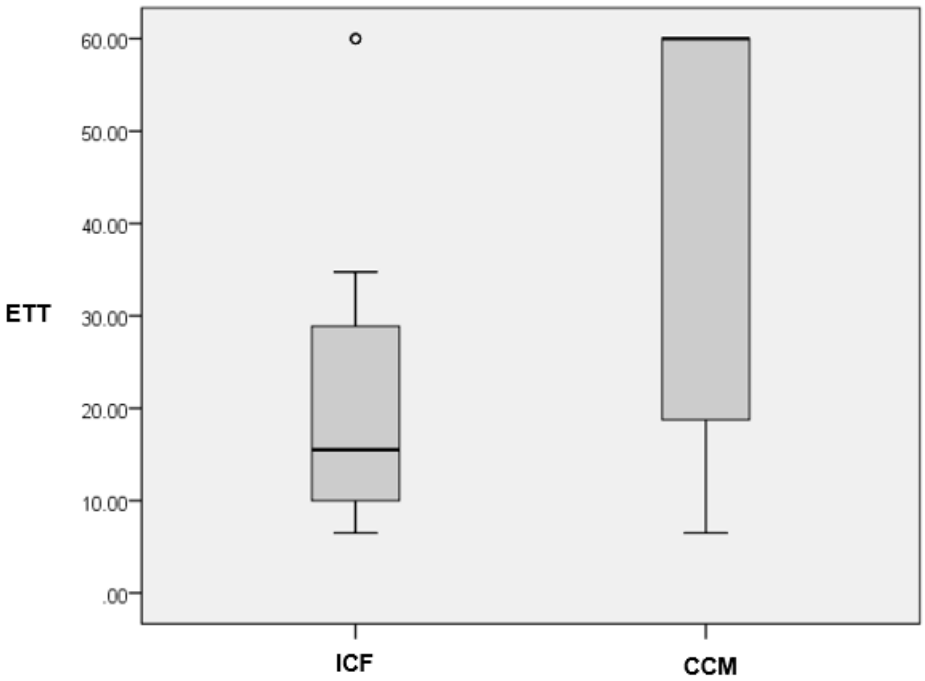


Figure 2: ETT per group. ETT, esophageal transit time. P-value <0,05

Autonomic function showed a distinct pattern between ICF and CCM groups, with lower SDNN and LF/HF values in the CCM group (100.0 ± 49.9 vs. 124.4 ± 43.9, p=0.049 and 1.4 (0.9 2.2) vs. 4.7 (1.7 9.6), p<0.001, respectively).

The CCM group also had higher burden of ventricular extrasystoles (VES) in 24h: 890.0 (120.0 2743.0) vs. 45.5 (1.2 228.7) VES during 24h, p<0.001. 24h Holter results by group are shown in **Table 2 (Figure 3)**.

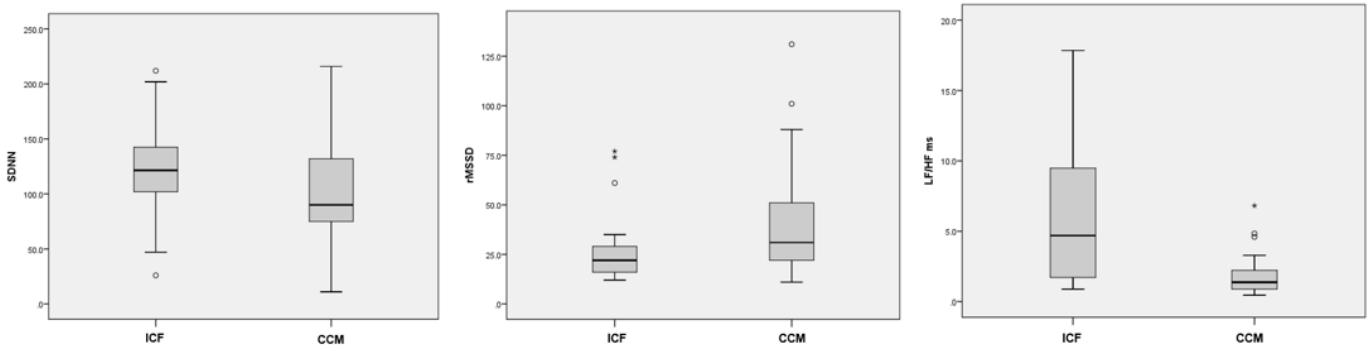


Figure3: SDNN, rMSSD, LF/HF per group. P-value <0,05

Table 2: Characterization of Holter results in the total sample and by group (n=61)

	ICF 28	CCM 33	Valor-p
SDNN[a] (ms)	124,4 ± 43,9	100,0 ± 49,9	**0,049*** **
rMSSD[b] (ms)	22,0 (16,0 – 29,0)	31,0 (21,0 – 54,0)	**0,026** **
PNN50[b]	2,3 (0,5 – 4,3)	4,7 (1,1 – 15,9)	0,118**
TP[b]	1337,9 (888,4 – 2499,4)	1877,6 (804,2 – 4493,0)	0,151**
VLTP[b]	915,8 (633,1 – 1555,0)	676,9 (464,4 – 1228,1)	0,135**
LFP[b] (ms^2)	328,2 (217,6 – 1003,4)	441,0 (149,3 – 1408,9)	0,976**
HFP[b] (ms^2)	141,5 (65,3 – 402,7)	239,3 (74,8 – 1152,6)	0,242**
LF/HF[b]	4,7 (1,7 – 9,6)	1,4 (0,9 – 2,2)	**<0,001** **
HR[a] min	50,4 ± 7,5	48,2 ± 7,8	0,268***
Mean HR[a]	73,9 ± 9,9	66,5 ± 10,7	**0,007*** **
SVES[b]	43,0 (5,5 – 153,2)	35,0 (8,5 – 155,5)	0,839**
VES[b]	44,5 (1,2 – 228,7)	890,0 (120,0 – 2743,0)	**<0,001** **
Total ES[b]	125,0 (23,7 – 455,2)	1068,0 (155,0 – 3038,5)	**0,002** **
VT - n(%)	2 (7,1%)	14 (42,4%)	**0,002***

Values were expressed as proportions when appropriate. A) except when expressed as mean ± standard deviation; B) when expressed as median (interquartile range 25-75); SDNN: standard deviation of normal RR intervals; rMSSD: square root of successive means between normal RR intervals; PNN50: percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50ms; TP: total power; VLTP: very low frequency power; LFP: low frequency power; HFP: high frequency power; LF/HF: ratio between low and high frequency; HR: heart rate; HRmed: average heart rate; SVES: supraventricular extrasystole; VES: ventricular extrasystole; Total ES: total extrasystoles; VT: ventricular tachycardia.* Chi-square test ** Mann-Whitney test *** Student's t-test

There was a significant inverse correlation between ETT and SDNN (ß=-0.474, p<0.001), LFP (ms^2) (ß=-0.272, p=0.036), HFP (ms^2) (ß=-0.363, p=0.004) and LH/FH (ß=-0.321, p=0.012) in the total sample. There was also a statistically significant and direct correlation between ETT and VES (ß=0.573, p=0.001) in the total sample (**Figure 4, Table 3**).

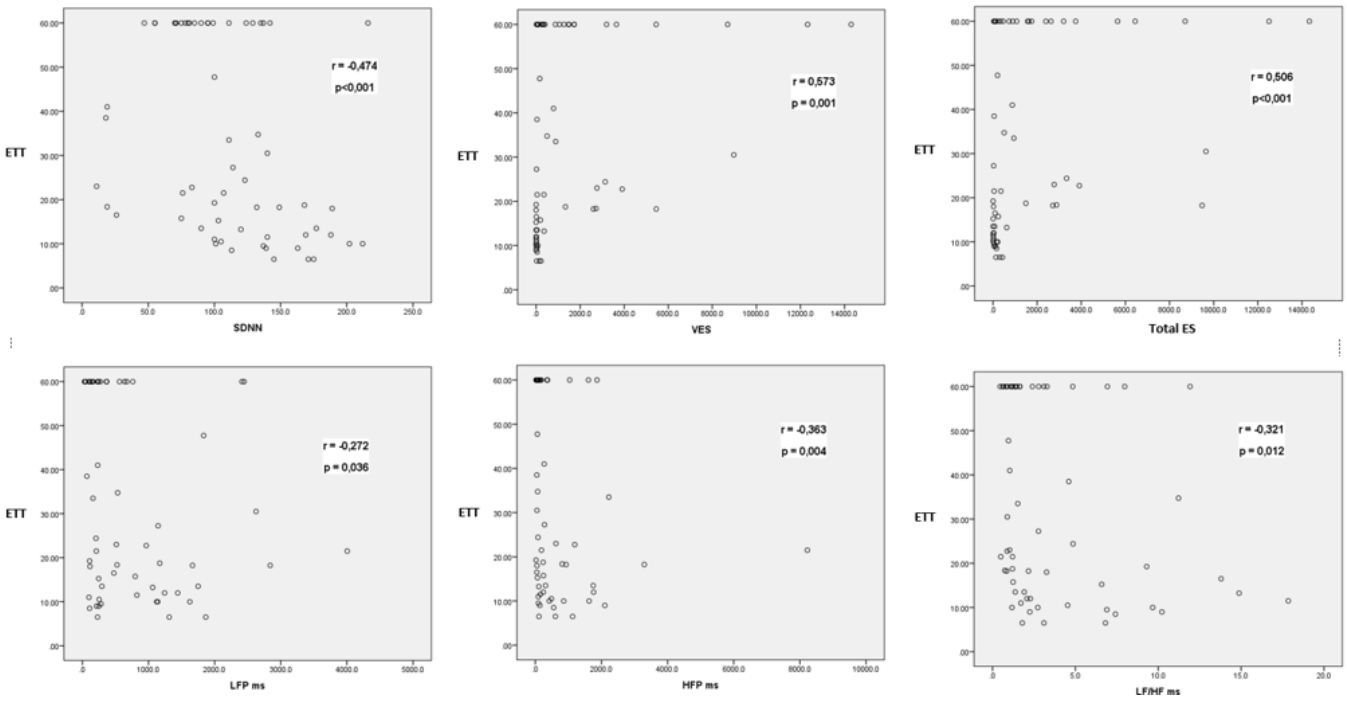


Figure 4: Correlation between ETT and 24h Holter results in the total sample

Table 3: Correlation* between TTE and Holter results (general and by group)

TTE X	AMOSTRA TOTAL		ICF		CCM	
	COEFICIENTE	VALOR-P	COEFICIENTE	VALOR-P	COEFICIENTE	VALOR-P
VES	0,573	0,001	0,476	0,010	0,281	0,114
TOTAL ES	0,506	<0,001	0,330	0,086	0,294	0,097
SDNN	-0,474	<0,001	-0,474	0,011	-0,273	0,124
RMSSD	0,004	0,973	-0,295	0,128	-0,092	0,609
PNN50	0,030	0,816	-0,114	0,563	-0,097	0,591
TP	0,062	0,640	0,045	0,820	-0,120	0,512
VLTP	-0,193	0,140	-0,061	0,758	-0,199	0,276
LFP (MS^2)	-0,272	0,036	-0,043	0,829	-0,451	0,010
HFP (MS^2)	-0,363	0,004	-0,556	0,002	-0,474	0,006
LF/HF	-0,321	0,012	-0,031	0,874	-0,118	0,519

SDNN: standard deviation of normal RR intervals; rMSSD: square root of successive means between normal RR intervals; PNN50: percentage of adjacent RR intervals with a difference in duration greater than 50ms; TP: total power; VLTP: very low frequency power; LFP: low frequency power; HFP: high

frequency power; LF/HF: ratio between low and high frequency; VES: ventricular extrasystole; Total ES: total extrasystoles; *Spearman correlation coefficient

DISCUSSION:

Our study, including patients with different clinical forms of ChD undergoing different methods to assess autonomic function in the cardiovascular and digestive systems, showed that individuals with CCM have impaired autonomic function, as evaluated by 24h Holter parameters and esophageal scintigraphy. Moreover, there was a significant correlation between esophageal transit parameters and heart rate variability, suggesting that these variables reflect a similar pathological pattern, shared by the different ChD clinical forms.

The role of autonomic dysfunction in the pathogenesis of ChD has been extensively studied. Our preliminary study showed that functional changes in the esophagus, likely markers of denervation in this organ, occurred early in ChD and can be observed in asymptomatic patients with the ICF. These changes were more prevalent and of greater magnitude with the progression of cardiac morbidity, being gradually greater in the ICF and CCM groups(18). However, it was necessary to verify the association of esophageal scintigraphy denervation markers with cardiac denervation markers in ChD, as these conditions presumably share a similar autonomic involvement. HRV measurements in the time and frequency domains were chosen for this purpose, as they have been extensively studied in ChD, and previously implicated in disease progression and adverse outcomes(23). Thus, it is expected that HRV would be reduced in the cardiac form of ChD compared to ICF, since HRV would reflect the sympathovagal balance, that is, the relative modulation of each component of the autonomic nervous system (ANS). Furthermore, an association of HRV and markers of autonomic dysfunction in the digestive system – notably esophageal transit – was anticipated.

HRV indices, markers of probable cardiac autonomic dysfunction, showed distinct patterns between the IF and CCM forms, with lower SDNN and LF/HF values in the CCM form ($p=0.049$ and $p<0.001$, respectively). These indexes ultimately reflect global parasympathetic and sympathetic autonomic modulation(24) and, by extrapolation, point towards the existence of a depressed response in the cardiac form

of ChD, as previously demonstrated (25). In the same direction, we observed that the CCM form presented higher VES and ventricular tachycardia (VT) values compared to the IF group ($p<0.001$ and $p=0.002$, respectively).

Our data also showed that the higher the ETT, the greater the prevalence of ventricular and total extrasystoles (supraventricular and ventricular), that is, the greater the motor impairment of the esophagus – as a surrogate for autonomic function impairment – the greater the number of total and ventricular extrasystoles, in the total sample. In addition, there was a significant and inverse correlation between total extrasystoles and the SDNN and LP/FP indices in the total sample ($r=-0.333$, $p= 0.009$ and $r=-0.459$, $p<0.001$, respectively). When stratified by clinical form, the inverse correlation between total extrasystoles and the LP/FP index remained significant ($r=-0.372$, $p=0.036$) only in the CCM group, that is, the greater the number of total extrasystoles, the more compromised the sympathovagal balance in the heart, in the total sample and in the CCM group.

Cardiac dysautonomia contributes to the frequency and lethality of ventricular arrhythmias in patients with ChD(8, 26). It is hypothesized that the electrophysiological heterogeneity which is consequence of coexistence of denervated, partly denervated or hyperinnervated ventricular myocardium predisposes to malignant ventricular arrhythmias(27). Supporting these hypotheses, Miranda et. al, 2011 using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy found sympathetic innervation defects associated with sustained VT in chagasic patients (27). In addition, there has been documentation of autonomic-driven abnormal heart rate dynamics preceding VT in patients with ChD (28), and the burden of arrhythmias in 24h Holter monitoring are strongly associated with hard outcomes(29). Thus, the coexistence of markers of autonomic dysfunction, and their linear correlation observed, may point towards a higher risk subgroup of patients, deserving stricter clinical monitoring in the midterm.

Regarding this correlation of esophageal and cardiac autonomic dysfunction, we observed that the higher the ETT, that is, the greater impairment of esophageal motility, the lower the HRV values, as assessed in the time and frequency domains by the SDNN, LFP, HFP and LP/FP ($r=-0.474$, $p<0.001$, $r=-0.272$, $p=0.036$,$r=-0.363$, $p=0.004$, $r=-0.321$ $p=0.012$, respectively), in the total sample. The SDNN, LFP and LP/FP indices represent global autonomic modulation. The SDNN index, in the time domain, is obtained from long-term recordings and

represents sympathetic and parasympathetic activities, however it does not allow distinguishing when changes in HRV are due to an increase in sympathetic tone or a withdrawal of vagal tone(30). On the other side, the low frequency component, LFP, is due to the joint action of the vagal and sympathetic components on the heart, with a predominance of the sympathetic component. The LP/FP index, in the frequency domain, reflects the absolute and relative changes between the sympathetic and parasympathetic components of the ANS, characterizing the sympathovagal balance over the heart. The high-frequency component, HFP, corresponds to respiratory modulation and is an indicator of the vagus nerve action on the heart(30, 31). By extrapolation, our findings suggest that the greater the autonomic impairment of the esophagus, essentially parasympathetic, the greater the impairment of the sympathovagal balance of the heart, especially in the parasympathetic, given the significant and inverse correlation between ETT and HFP.

The presence of compromised autonomic modulation in patients with ChD is a well-established finding, demonstrated in several studies(10, 32-35), especially in the presence of its classic clinical forms. Sousa et al. (1987) observed a depressed chronotropic response to isometric exercise in the exclusive digestive form(13). Marin-Neto et al. (1998) found significant autonomic dysfunction in the absence of left ventricular dysfunction, only in patients with the digestive form of ChD(33). Additionally, Rassi et al observed that worst predicted prognosis of ChD patients – as stratified by the Rassi score – is associated with increased heart rate fragmentation, and the addition of HRV indices improves risk stratification(25). These authors postulated the concomitance of cardiac dysfunction, not clinically detectable, in the chagasic digestive form. In a similar and opposite way, there appears to be concomitant subclinical dysfunction of the digestive tract, more specifically the esophagus, in CCM form. Thus, our findings suggest that the evaluation of autonomic function through the combination of different available methods hold promise as possible tools to improve the prediction scores for disease progression and to boost risk stratification. Beyond a research tool, esophageal scintigraphy deserves further evaluation as a screening strategy in endemic regions, which could, in addition, impact the odds for the evolution from indeterminate to clinical forms.

Most chagasic patients, including those with the indeterminate and digestive forms, show loss of parasympathetic cardiac control before the development of myocardial

dysfunction(10, 33, 36, 37). This is corroborated by several studies that observed sympathetic denervation in patients with ChD (8, 38), from direct evaluation of biological samples and from animal models(39). Our data are, therefore, in agreement with previous studies that reported damage to the intrinsic innervation of the chagasic heart, both parasympathetic and sympathetic, especially the first(11, 40, 41), in distinct organs, assessed by different methods The significant correlation between methods, however, is new to the field. Also, estimates about the prevalence of individual clinical forms of Chagas disease are limited by the lack of standardization of diagnostic methods, especially for the digestive form (3), and nuclear imaging can be applied – where available and feasible – to improve diagnostic accuracy in individuals with unspecific or vague digestive symptoms. The grading of EET and %EE values as variables of interest, however, is yet to be determined in the ChD by prognostic studies, for prediction of clinical outcomes and yearly progression to advanced clinical forms. Our unprecedented data can also be a starting point for this type of analysis, as multi-organ autonomic function warrants further investigation in the clinical setting.

LIMITATIONS:

Out study has several limitations, that must be mentioned. First, methodological issues should be considered for the analysis of our data, especially regarding the high variability of HRV in frequency domain obtained by spectral analysis, which may not be as reproducible as time domain variables. Second, a higher percentage of patients in CCM group were using medications like beta-blockers and amiodarone that may potentially affect HRV, precluding the extrapolation of our data to the entire chagasic population and limiting definite conclusions. It is doubful, however, to what extent these drugs affect HRV parameters in ChD individuals with severe impairment of autonomic function. Third, despite the optimistic sample size estimation, data heterogeneity observed in both Holter and esophageal transit scintigraphy limit more definite conclusions and point towards the need for larger samples, especially to allow for prognostic inferences. Forth, our data was not stratified by the severity of cardiac involvement in CCM. As left ventricular function is one of the strongest predictors of mortality in ChD, a subgroup analysis in larger samples could provide better insights. Despite these limitations our study is, to the best of our knowledge, the larger series investigating the association between esophageal dysmotility assessed by nuclear medicine and cardiac parameters of autonomic function, in a highly phenotyped cohort

with complete clinical data. Our findings may help the development of subsequent studies, as further investigations in the field are warranted for this neglected and still highly prevalent disease.

CONCLUSION:

In the studied population, ChD individuals with greater esophageal dysmotility showed a decrease in the oscillatory components of HRV and greater arrhythmic density, possibly as a result of more severe parasympathetic and sympathetic cardiac denervation.

Conflicts of interest:

The authors have no conflicts of interest to declare regarding this manuscript.

Author contributions:

Conception and design of the research: Dumont SM, Marino VSP, Nascimento BR, Rocha MOC; Acquisition of data: Dumont SM, Marino VSP, Miana G; Analysis and interpretation of the data: Dumont SM, Marino VSP, Miana G, Nascimento BR, Rocha MOC; Writing of the manuscript: Dumont SM, Nascimento BR, Rocha MOC; Critical revision of the manuscript for intellectual content: Nascimento BR, Rocha MOC.

1. Organization WH. Global Distribution of Cases of Chagas Disease Based on Official Estimates, 2018. World Health Organization. 2018.
2. Laporta GZ, Lima MM, Maia da Costa V, de Lima Neto MM, Palmeira SL, Rodovalho SR, et al. Estimation of prevalence of chronic Chagas disease in Brazilian municipalitiesEstimación de la prevalencia de la enfermedad de Chagas crónica en los municipios brasileños. Revista Panamericana de Salud Publica= Pan American Journal of Public Health. 2024;48:e28-e.
3. Nascimento BR, Naback ADN, Santos BMP, Geissbühler Y, Demacq C, Quijano M, et al. Prevalence of clinical forms of Chagas disease: a systematic review and meta-analysis–data from the RAISE study. The Lancet Regional Health–Americas. 2024;30.
4. Ribeiro AL, Nunes MP, Teixeira MM, Rocha MOC. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol. 2012;9(10):576-89.
5. Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis. 2001;1:92-100.
6. Biolo A, Ribeiro AL, Clausell N. Chagas cardiomyopathy--where do we stand after a hundred years? Progress in cardiovascular diseases. 2010;52(4):300-16.

7. Rocha MO, Teixeira MM, Ribeiro AL. An update on the management of Chagas cardiomyopathy. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007;5:727-43.
8. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. Circulation. 2007;115(9):1109-23.
9. Machado FS. Pathogenesis of Chagas disease: time to move on. Front Biosci (Elite Ed). 2012;4:1743-58.
10. Ribeiro AL, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, et al. Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. American heart journal. 2001;141(2):260-5.
11. Vasconcelos DF, Junqueira Jr LF. Distinctive impaired cardiac autonomic modulation of heart rate variability in chronic Chagas' indeterminate and heart diseases. Journal of Electrocardiology. 2009;42(3):281-9.
12. Matsuda NM, Miller SM, Evora PR. The chronic gastrointestinal manifestations of Chagas disease. Clinics (Sao Paulo). 2009;64(12):1219-24.
13. Sousa A, Marin-Neto J, Maciel B, Gallo LJ, Barreto-Martins L, Amorim D. Use of isometric exercise to demonstrate cardiac parasympathetic impairment in the digestive form of Chagas' disease. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 1987;20(6):781-3.
14. Köberle F. Enteromegaly and cardiomegaly in Chagas disease. Gut. 1963;4(4):399-405.
15. Meneghelli UG. Chagas' disease: a model of denervation in the study of digestive tract motility. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 1985;18(3):255-64.
16. Validade do conceito de forma indeterminada de doença de Chagas. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1985;18:46-.
17. Rocha MO, Ribeiro AL, Teixeira MM. Clinical management of chronic Chagas cardiomyopathy. Front Biosci. 2003;8:e44-e54.
18. Dumont SM, Costa HS, Chaves AT, Nunes MdCP, Marino VP, da Costa Rocha MO. Radionuclide esophageal transit scintigraphy in chronic indeterminate and cardiac forms of Chagas disease. Nuclear Medicine Communications. 2020;41(6):510-6.
19. Jorgensen F, Hesse B, Tromholt N, Hojgaard L, Stubgaard M. Esophageal scintigraphy: reproducibility and normal ranges. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 1992;33(12):2106-9.
20. Holloway RH, Lange RC, Plankey MW, McCallum RW. Detection of esophageal motor disorders by radionuclide transit studies. A reappraisal. Dig Dis Sci. 1989;34(6):905-12.
21. Antoniou AJ, Raja S, El-Khouli R, Mena E, Lodge MA, Wahl RL, et al. Comprehensive radionuclide esophagogastrointestinal transit study: methodology, reference values, and initial clinical experience. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2015;56(5):721-7.
22. Pagano M, Gauvreau K. Princípios de bioestatística: Thomson Learning; 2004.
23. Silva LEV, Moreira HT, de Oliveira MM, Cintra LSS, Salgado HC, Fazan Jr R, et al. Heart rate variability as a biomarker in patients with Chronic Chagas Cardiomyopathy with or without concomitant digestive involvement and its relationship with the Rassi score. BioMedical Engineering OnLine. 2022;21(1):44.
24. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. Frontiers in public health. 2017:258.
25. Silva L, Moreira HT, Oliveira MM, Cintra LSS, Schmidt A, Salgado HC, et al. Heart rate variability as a biomarker in chronic chagas cardiomyopathy patients with or

without concomitant digestive involvement, for prediction of rassi score risk classes. European Heart Journal. 2021;42(Supplement_1).
26. Junqueira Jr LF. Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. Rev Soc Bras Med Trop. 2012;45(2):243-52.
27. Miranda CH, Figueiredo AB, Maciel BC, Marin-Neto JA, Simoes MV. Sustained ventricular tachycardia is associated with regional myocardial sympathetic denervation assessed with 123I-metaiodobenzylguanidine in chronic Chagas cardiomyopathy. Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2011;52(4):504-10.
28. Díaz JO, Mäkikallio TH, Huikuri HV, Lopera G, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Heart rate dynamics before the spontaneous onset of ventricular tachyarrhythmias in Chagas' heart disease. American Journal of Cardiology. 2001;87(9):1123-5.
29. Torres RM, Correia D, Nunes MdCP, Dutra WO, Talvani A, Sousa AS, et al. Prognosis of chronic Chagas heart disease and other pending clinical challenges. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. 2022;117.
30. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TDd, Godoy MFd. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. 2009;24:205-17.
31. Novais L, Sakabe D, Takahashi A, Gongora H, Taciro C, Martins L, et al. Avaliação da variabilidade da frequencia cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatias em treinamento físico. Braz j phys ther(Impr). 2004:207-13.
32. Junqueira Jr LF, Gallo Junior L, Manco JC, Marin-Neto JA, Amorim DS. Subtle cardiac autonomic impairment in Chagas' disease detected by baroreflex sensitivity testing. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas. 1985;18(2):171-8.
33. Marin-Neto JA, Bromberg-Marin G, Pazin-Filho A, Simões MV, Maciel BC. Cardiac autonomic impairment and early myocardial damage involving the right ventricle are independent phenomena in Chagas' disease. International journal of cardiology. 1998;65(3):261-9.
34. Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo Jr L, Junqueira Jr LF, Amorim DS. Effect of parasympathetic impairment on the haemodynamic response to handgrip in Chagas's heart disease. Br Heart J. 1986;55(2):204-10.
35. Vasconcelos DF, Junqueira Jr LF. Funções autonômica cardíaca e mecânica ventricular na cardiopatia chagásica crônica assintomática. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2012;98:111-9.
36. Amorim DD, Marin Neto JA. Functional alterations of the autonomic nervous system in Chagas' heart disease. Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina. 1995;113(2):772-84.
37. Sousa AC, Marin-Neto JA, Maciel BC, Gallo L, Jr., Amorim DS. Cardiac parasympathetic impairment in gastrointestinal Chagas' disease. Lancet. 1. England1987. p. 985.
38. Simões MV, Pintya AO, Bromberg-Marin G, Sarabanda ÁV, Antloga CM, Pazin-Filho A, et al. Relation of regional sympathetic denervation and myocardial perfusion disturbance to wall motion impairment in Chagas' cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2000;86(9):975-81.
39. Campos CF, Cangussú SD, Duz AL, Cartelle CT, Noviello Mde L, Veloso VM, et al. Enteric Neuronal Damage, Intramuscular Denervation and Smooth Muscle

Phenotype Changes as Mechanisms of Chagasic Megacolon: Evidence from a Long-Term Murine Model of Trypanosoma cruzi Infection. PloS one. 2016;11(4):e0153038.
40. AMORIM DS, MANCO JC, GALLO LJ, MARIN-NETO JA. Chagas' heart disease as an experimental model for studies of cardiac autonomic function in man. Mayo Clinic proceedings. 1982;57 Suppl:48-60.
41. LOPES ER, TAFURI WL. Involvement of the autonomic nervous system in Chagas heart disease. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 1983;16:206-12.